

Daniel M. Davis

Trương Duy Hiệu,
Trần Tuấn Hiệp dịch



HỆ MIỄN DỊCH

THE BEAUTIFUL CURE

KHÁM PHÁ CƠ CHẾ
TỰ PHÒNG
CHỮA BỆNH CỦA
CƠ THỂ NGƯỜI

Duong Kobo's Book Club

*Tủ sách Kỹ thuật số
dành cho
Kindle & Kobo*



SCAN TO JOIN

HỆ MIỄN DỊCH: KHÁM PHÁ CƠ CHẾ TỰ PHÒNG CHỮA BỆNH CỦA CƠ THỂ NGƯỜI

Daniel M. Davis

Trương Duy Hiệu, Trần Tuấn Hiệp dịch

-----*-----

NHÀ XUẤT BẢN DÂN TRÍ

Số 9 - Ngõ 26 - Phố Hoàng Cầu - Q. Đống Đa - TP. Hà Nội

VPGD: Số 347 Đội Cấn - Quận Ba Đình - TP Hà Nội

ĐT: (024). 66860751 - (024). 66860752

Email: nxbdantri@gmail.com

Website: nxbdantri.com.vn

Chịu trách nhiệm xuất bản:

BÙI THỊ HƯƠNG

Chịu trách nhiệm nội dung:

LÊ QUANG KHÔI

Biên tập: Vũ Thị Thu Ngân

Vẽ bìa: Phạm Ngọc Điệp

Sửa bản in: An Vy

Trình bày: Vũ Lê Thư

Liên kết xuất bản

CÔNG TY CỔ PHẦN SÁCH OMEGA VIỆT NAM (OMEGA PLUS)

VP HN: Tầng 3, số 11A, ngõ 282 Nguyễn Huy Tưởng, P. Thanh
Xuân Trung, Q. Thanh Xuân, Hà Nội

Tel: (024) 3233 6043

VP TP. HCM: 138C Nguyễn Đình Chiểu, phường 6, quận 3, TP. Hồ Chí Minh

Tel: (028) 38220 334 | Ext 120

Website: www.omegaplus.vn

Tìm mua ebooks của Omega Plus tại: waka.vn, mikiapp.com, Alezaa.com

In 5.000 cuốn, khổ 16x24 cm tại Công ty Cổ phần In và thương mại Prima

Xưởng sản xuất: 722 Phúc Diễn, Nam Từ Liêm, Từ Liêm, Hà Nội

Địa chỉ: số 35 ngõ 93 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Q. Cầu Giấy, Hà Nội

Số xác nhận đăng ký xuất bản số: 362-2020/CXBIPH/01-09/DT

Quyết định xuất bản số: 34/QĐXB/NXBĐT do Nhà xuất bản Dân trí cấp ngày 06/02/2020

Mã ISBN: 978-604-88-9097-1

In xong, nộp lưu chiểu năm 2020.

Có những bí ẩn mà con người chỉ có thể suy đoán, thời gian trôi đi họ chỉ có thể tháo gỡ từng chút một. Tin tôi đi, chúng ta đang tiến sát một thứ như vậy.

Bram Stoker, Dracula (1897)

Lời giới thiệu

(cho ấn bản tiếng Việt)

HỆ MIỄN DỊCH đóng một vai trò quan trọng trong việc chăm sóc và bảo vệ sức khỏe. Khả năng chống lại bệnh tật và tự chữa lành của cơ thể là một trong những bí ẩn đối với các nhà khoa học và cũng là một điều kỳ diệu của tự nhiên. Trong những năm vừa qua, các nhà khoa học đã miệt mài nghiên cứu dẫn đến những tiến bộ lớn trong khám phá về hệ miễn dịch, từ đó giúp tạo ra các giải pháp đột phá trong nâng cao tình trạng miễn dịch của cơ thể, giúp chống lại nhiều căn bệnh nguy hiểm như ung thư, tiểu đường, viêm khớp v.v... Miễn dịch học là một ngành lâu đời nhưng luôn được coi là lĩnh vực khoa học hiện đại bởi tính phức tạp cũng như những kiến thức mới về miễn dịch luôn được cập nhật từng giờ từng ngày. Việc nghiên cứu và viết sách về miễn dịch không phải chuyện dễ dàng, song Giáo sư Daniel M. Davis đã làm được điều đó. Ông đã cung cấp cho bạn đọc một góc nhìn khoa học nhưng cũng không kém phần thú vị về vai trò của hệ miễn dịch cũng như cách hoạt động của nó. Đọc cuốn sách này giống như việc bạn tự tìm hiểu về bản thân mình, theo một cách khác, cách mà bạn chưa từng làm từ trước tới giờ. Davis đã khiến những thứ vô cùng phức tạp trở nên đơn giản và gần gũi hơn với cuộc sống hằng ngày. Trong cuốn sách này, Davis cũng không quên ghi lại những đóng góp của các nhà khoa học trong lĩnh vực miễn dịch trong suốt thời gian qua.

Viện Y học Ứng dụng Việt Nam xin hân hạnh giới thiệu tới bạn

đọc *Hệ miễn dịch: Khám phá cơ chế tự phòng chữa bệnh của cơ thể người*, một cuốn sách đặc biệt sẽ kể cho bạn nghe về cuộc hành trình khám phá vũ trụ bên trong cơ thể chúng ta – hệ miễn dịch của con người. Những người yêu khoa học hẳn sẽ yêu thích cuốn sách này, nhưng nếu bạn chưa tìm hiểu nhiều về khoa học, đặc biệt là y học, bạn cũng sẽ học được rất nhiều điều. Hãy cùng khám phá xem cơ thể giúp bạn chống lại bệnh tật như thế nào nhé!

Xin trân trọng giới thiệu đến quý độc giả.

TS BS TRƯƠNG HỒNG SƠN

Viện trưởng Viện Y học Ứng dụng Việt Nam

Phó Tổng thư ký Tổng hội Y học Việt Nam

Lời nhắn tới các nhà khoa học chuyên nghiệp

MIỄN DỊCH HỌC là một chủ đề cực kỳ phong phú và tôi phải nói lời xin lỗi đến bất kỳ nhà khoa học nào có đóng góp mà tôi chưa thể gọi tên ở đây hoặc đã đề cập nhưng còn quá ngắn ngủi. Như P. G. Wodehouse đã viết trong *Ánh trăng mùa hè* (1937): “Đó là một trong những trở ngại không thể tránh khỏi đối với một câu chuyện như thế này, mà để theo dấu vận may của một số cá nhân, người dẫn chuyện buộc phải tập trung sự chú ý vào họ và vì thế mà bỏ qua những người mà đáng ra cũng được chú ý như thế.” Thông qua các cuộc phỏng vấn với các nhà khoa học có liên quan và việc tìm đọc các tài liệu gốc, tôi cố gắng để mô tả những tiến bộ đã được hình thành như thế nào, nhưng như bất kỳ một cuốn sách nào khác, nó chỉ có thể kể một phần của câu chuyện.

Tổng quan

“**H**ÃY NHÌN VÀO BÔNG HOA ĐỎ; xem nó đẹp biết nhường nào,” một nghệ sĩ nói với bạn của ông ấy. “Nghệ thuật trân trọng và tôn vinh vẻ đẹp đó, trong khi khoa học chỉ phân tách nó ra. Khoa học khiến bông hoa trở nên tẻ nhạt.”

Người bạn được nhắc đến ở đây là nhà vật lý từng nhận giải Nobel, Richard Feynman, và ông nghĩ rằng quan điểm của người nghệ sĩ là “dở hơi”. Feynman phản bác rằng ông cũng có thể cảm nhận được vẻ đẹp của bông hoa, nhưng với tư cách là một nhà khoa học, ông biết rằng cấu trúc bên trong của bông hoa cũng rất tuyệt vời – với các tế bào, các quá trình hóa học và sinh học của nó, tất cả các hệ thống phức tạp của nó. Ngoài ra, Feynman giải thích, khi biết bông hoa còn thu hút cả côn trùng, chúng ta có thể suy luận rằng côn trùng nhận thấy bông hoa dễ chịu về mặt thẩm mỹ, từ đó đặt ra tất cả các loại câu hỏi về tiến hóa, nhận thức và ánh sáng. “Khoa học,” Feynman nói, “chỉ thêm sự hứng khởi, bí ẩn và thán phục về bông hoa. Nó chỉ thêm vào mà thôi.”¹

Feynman kể lại những trao đổi nổi tiếng này trong một cuộc phỏng vấn trên BBC TV năm 1981, khi tôi mười một tuổi. Tôi đã biết rằng tôi muốn trở thành một nhà khoa học, nhưng Feynman, với chất giọng đặc New York và với những bông hồng đung đưa trong khung cửa sổ phía sau ông, nắm bắt lý do tốt hơn tôi có thể tự nói. Giờ đây, đang dẫn dắt một nhóm các nhà khoa học để nghiên cứu các tế bào miễn dịch của con người ở những chi tiết nhỏ, chính tôi đã nhìn thấy cách khoa học biểu lộ vẻ đẹp, dù nó vẫn còn ẩn nấp đâu đó. Phần bên trong của cơ thể con người có thể không tiến hóa để mang lại tính thẩm mỹ như bông hoa, nhưng sự lộng lẫy của nó đi lên từ những chi tiết.

Trong mọi vấn đề sinh học của con người, quá trình được nghiên cứu nhiều nhất, các chi tiết đào sâu nhất, là phản ứng của cơ thể với vết cắt hay nhiễm trùng. Các triệu chứng – đỏ, nhạy cảm và

viêm – quen thuộc đến nỗi gây ấn tượng sai lệch về những điều kỳ diệu đang diễn ra bên dưới da, nơi các tế bào di chuyển đến để chống lại mầm bệnh, cũng như sửa chữa tổn thương và đối phó với các mảnh mô bị hư tổn. Khác xa với sự kiểm soát có ý thức, những diễn tiến âm thầm này là tối cần thiết cho sự sống còn của chúng ta.

Cái nhìn đơn giản về những gì đang xảy ra ở đây là cơ thể chúng ta tấn công mầm bệnh – đối tượng xâm nhập vết thương, vì hệ miễn dịch được lập trình để chống lại bất cứ thứ gì không thuộc cơ thể chúng ta. Nhưng chỉ cần một khoảnh khắc phản tỉnh sẽ cho chúng ta thấy đây không thể là toàn bộ câu chuyện. Thực phẩm không phải là một phần của cơ thể nhưng hệ miễn dịch của bạn không phản ứng lại với mọi thứ mà bạn ăn. Tinh tế hơn, hệ miễn dịch của bạn phải có khả năng nhận biết sự khác biệt giữa vi khuẩn thân thiện sống trong ruột của bạn, để giữ lại, và vi khuẩn nguy hiểm có thể làm cho bạn bị bệnh, cần phải được xử lý.

Nhận thức cốt yếu này, rằng một đáp ứng miễn dịch không thể được kích hoạt chỉ bởi bất cứ thứ gì xa lạ với cơ thể con người, chỉ mới xuất hiện vào năm 1989, và phải mất nhiều năm nữa một sự hiểu biết sâu sắc hơn mới nổi lên. Trong lúc đó, một cuộc phiêu lưu khoa học đầy khó nhọc, làm thay đổi cuộc chơi đã mở ra những hiểu biết về thế giới miễn dịch, trong đó nó thực sự tiết lộ miễn dịch là gì: không phải là một vòng lặp đơn giản liên quan đến một vài loại tế bào miễn dịch mà là một mạng lưới đa tầng, luôn chuyển dịch của các hệ thống nhỏ đan cài vào nhau, một trong những ranh giới hiểu biết khoa học phức tạp và quan trọng nhất chúng ta biết. Như cuốn sách này sẽ chỉ ra, nhiều khám phá được tạo ra từ cuộc phiêu lưu này dẫn đến một cuộc cách mạng khoa học trong sự hiểu biết của chúng ta về cơ thể con người và được thiết lập để châm ngòi cho cuộc cách mạng về y học trong thế kỷ 21.

Để bắt đầu, chúng ta cần nhận thức rằng khả năng của cơ thể chúng ta nhằm chống lại bệnh tật là liên tục thay đổi. Sức mạnh của hệ miễn dịch lúc tăng lúc giảm, bị ảnh hưởng bởi sự căng thẳng, tuổi già, thời gian trong ngày và trạng thái thần kinh của chúng ta. Hệ miễn dịch của chúng ta ở trong sự thay đổi liên tục; sức khỏe của chúng ta như nghệ sĩ xiếc đi dây. Chẳng hạn, số lượng tế bào miễn dịch trong máu chúng ta có xu hướng đạt đến đỉnh điểm vào buổi tối và ở mức thấp nhất vào buổi sáng. Có nhiều thay đổi xảy ra với hệ miễn dịch trong buổi đêm, khi cơ thể chúng ta bước vào một trạng thái hoạt động và sử dụng năng lượng khác, và đến lượt hệ miễn dịch, dường như nó bị ảnh hưởng

bởi chất lượng của giấc ngủ của chúng ta. Thời gian ngủ giảm – ít hơn năm giờ mỗi đêm – tương ứng với tăng nguy cơ cảm lạnh thông thường và viêm phổi.² Trong những hiện tượng sẽ được đề cập khác, cuốn sách này sẽ khám phá ảnh hưởng của việc làm việc ca đêm đến hệ miễn dịch của chúng ta và liệu sự rèn luyện có thể làm giảm căng thẳng, chẳng hạn như thái cực quyền hay thiền chánh niệm, có thể giúp chúng ta chống lại nhiễm trùng hay không.

Rất nhiều bí ẩn vẫn còn bỏ ngỏ nhưng những khám phá này thách thức quan điểm đơn giản mà chúng ta từng có về cách cơ thể chống lại bệnh tật – và những gì cơ thể cần để nó được khỏe mạnh. Điều sau đúng – một cách rất đại khái – rằng hệ miễn dịch nhắm vào những gì không phải là một phần của bạn, nó cũng trở nên rõ ràng rằng nhiều lớp kiểm tra và cân bằng sinh học, được điều hành bởi vô số tế bào và phân tử, điều chỉnh quá trình này. Giải quyết những bí ẩn và sự phức tạp này cho phép chúng ta tiếp cận các câu hỏi có tầm quan trọng lớn đối với sức khỏe và hạnh phúc của chúng ta: tại sao một số người bị ung thư và liệu hệ miễn dịch của chúng ta có thể chống lại nó không? Vaccine làm việc như thế nào và chúng ta có thể làm cho chúng tốt hơn không? Chính xác thì bệnh tự miễn là gì và chúng ta có thể làm gì với nó? Phần lớn bệnh tật ảnh hưởng đến chúng ta được chữa khỏi bởi khả năng phòng thủ tự nhiên của cơ thể. Hiểu và khai thác được sức mạnh này có thể trở thành một trong những món quà quan trọng nhất mà khoa học dành cho sức khỏe của loài người.

Trong khi một số loại thuốc, chẳng hạn như penicillin, tiêu diệt mầm bệnh trực tiếp, nhiều bệnh tật ở người, từ ung thư đến tiểu đường, có thể được ngăn chặn hiệu quả với các loại thuốc mới giúp tăng cường (hoặc ức chế trong một số trường hợp) hoạt động của hệ miễn dịch. Không giống penicillin hay các loại thuốc tương tự được sản xuất một cách tự nhiên – từ một loại nấm như trong trường hợp penicillin – và chỉ được *phân lập* bởi các nhà khoa học, những loại thuốc mới hoạt động với hệ miễn dịch của chúng ta được *thiết kế* bởi các nhà khoa học. Các nhà khoa học nghiên cứu hệ miễn dịch có thể có những ý tưởng trở thành các liệu pháp và thuốc trị giá hàng tỉ đô-la. Nhưng những loại thuốc này phải được điều chỉnh để làm việc với độ chính xác tối đa. Nếu chúng ta kích hoạt quá mức hệ miễn dịch, các tế bào và mô khỏe mạnh sẽ bị phá hủy, và nếu chúng ta bất hoạt nó hoàn toàn, chúng ta sẽ trở nên nhạy cảm với tất cả các loại mầm bệnh, ngay cả với loại thường được xử lý dễ dàng. Lợi ích tiềm tàng là bất định nhưng hậu quả khi mọi thứ lạc lối có thể là khủng khiếp.

Nỗ lực lớn để hiểu về miễn dịch cũng đã tạo ra những hiểu biết mới về nhiều lĩnh vực khác của sinh học con người, chẳng hạn như quá trình lão hóa. 80–90% người chết vì cúm virus đã hơn sáu mươi lăm tuổi. Tại sao khi chúng ta già đi, sự phòng vệ của chúng ta chống lại nhiễm trùng ngày càng yếu hơn? Tại sao chữa lành các bệnh tự miễn khó hơn và có nhiều khả năng chúng ta là kẻ thua cuộc? Chúng ta đã học được rằng một phần của vấn đề là người cao tuổi có một số loại tế bào miễn dịch lưu thông trong máu ít hơn bình thường. Một điều nữa là các tế bào miễn dịch ở người già kém hơn trong việc phát hiện bệnh. Cùng với những thách thức của lão hóa là thực tế rằng người cao tuổi thường phải vật lộn với chứng mất ngủ và căng thẳng, điều này cũng ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của chúng ta. Tìm hiểu xem mỗi yếu tố khác nhau này có ảnh hưởng như thế nào đến sức khỏe có thể cực kỳ khó khăn vì gần như không thể cô lập từng yếu tố một để khảo sát. Trong khi căng thẳng ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của chúng ta, nó cũng có liên đới tới hiện tượng mất ngủ, làm cho việc nhận biết ảnh hưởng của mỗi yếu tố trở nên khó khăn.

Trên thực tế, gần như mọi thứ trong cơ thể được kết nối với những thứ khác – thậm chí nhiều hơn những gì bạn có thể tưởng tượng. Gần đây đây là thông tin rằng hệ miễn dịch kết nối mật thiết với một loạt các bệnh dường như không liên quan đến vai trò của nó trong việc chống lại mầm bệnh: các vấn đề về tim mạch, rối loạn thần kinh, thậm chí là béo phì. Cuốn sách đầu tiên của tôi, *Gen tương hợp (The Compatibility Gene)*, đã thảo luận về một yếu tố của hệ miễn dịch, một số ít các gen ảnh hưởng đến đáp ứng cá nhân của chúng ta đối với nhiễm trùng. *Hệ miễn dịch: Khám phá cơ chế tự phòng chữa bệnh của cơ thể người* đề cập đến bức tranh tổng thể hơn: làm thế nào và tại sao hoạt động của hệ miễn dịch khác nhau, cách nó được điều tiết và kiểm soát, tất cả các bộ phận cấu thành của nó – toàn bộ vấn đề.

Đây cũng là một cuốn sách về cách những ý tưởng khoa học phát triển. Hành trình khám phá để hiểu về hệ miễn dịch là một trong những cuộc phiêu lưu khoa học vĩ đại nhất, và những hiểu biết chung mà chúng ta có hiện nay có được thông qua câu chuyện về những khó khăn, chiến thắng và hi sinh cá nhân. Nhiều người đã cống hiến sự nghiệp của họ, và phần lớn cuộc đời họ, để hiểu chỉ một phần của tổng thể. Nhiệm vụ này đã tạo ra nhiều tình bạn sâu sắc; niềm đam mê khoa học có thể là một sợi dây gắn kết mạnh mẽ. Mặt khác, một số nhà khoa học từng tham gia cùng nhau, mà hiện tại không thể đồng hành cùng nhau. Vô số nhà nghiên cứu đã đóng góp, mỗi người thực hiện những khám phá kỳ diệu về các tế bào hoặc phân tử cụ thể trong hệ miễn dịch của

chúng ta, nhưng sau cùng, bất kỳ sự đóng góp của người nào đó cũng chỉ là nhỏ nhoi – ngay cả là của những thiên tài – và những sự hi sinh mà một số nhà khoa học đã làm, dường như vượt ra khỏi mọi giới hạn, vượt quá những gì hầu hết mọi người sẽ sẵn sàng chấp nhận.

Nghiên cứu của riêng tôi liên quan đến việc sử dụng kính hiển vi chuyên dụng để quan sát những gì xảy ra tại điểm tiếp xúc giữa các tế bào miễn dịch khi chúng tương tác với nhau, quan sát sự tiếp xúc của các tế bào miễn dịch với các tế bào khác để quyết định xem chúng khỏe mạnh hay bị bệnh. Những khám phá của tôi đã giúp chỉ ra làm thế nào các tế bào miễn dịch giao tiếp với nhau và làm thế nào chúng phát hiện các dấu hiệu bệnh lý ở các tế bào khác, từ đó giúp chúng ta hiểu chính xác làm thế nào hệ miễn dịch được điều hòa. Chúng tôi mỗi lúc nỗ lực thêm một chút, tập trung vào một phần của hệ thống tại một thời điểm.

Việc chúng ta chia một hệ thống tích hợp thành các yếu tố riêng biệt bằng cách này không làm cho nó trở nên buồn tẻ – như người bạn nghệ sĩ của Richard Feynman nghĩ – nhưng nó cũng không khoa trương tất cả. Nhiều thứ làm việc cùng nhau và mỗi thành phần chỉ có ý nghĩa khi được xem như là một phần của tổng thể. Sách giáo khoa về hệ miễn dịch có xu hướng thảo luận về vai trò của lần lượt từng phân tử hoặc tế bào, nhưng điều đó giống như việc giảng giải về một chiếc xe đạp bằng cách mô tả bánh xe là gì, tay lái là gì, rồi phanh là gì. Không thứ gì trong những yếu tố đơn lẻ này được hiểu đúng mà không cần thứ khác; ý nghĩa của chúng nằm trong các mối quan hệ giữa chúng. Cũng giống như các bộ phận xây dựng nên một hệ thống, hệ thống định nghĩa các bộ phận. Chúng ta choáng ngợp ở các chi tiết nhưng không được quên đi bức tranh tổng thể, bởi chỉ khi thực hiện điều này thì chúng ta mới có thể bắt đầu khai thác kiến thức về miễn dịch cho một cuộc cách mạng về sức khỏe.

Chúng ta sẽ khám phá cuộc cách mạng đó trong nửa sau của cuốn sách này. Đầu tiên, *Hệ miễn dịch* sẽ tái hiện cuộc phiêu lưu khoa học toàn cầu đã dẫn đến cuộc cách mạng này, tiết lộ một thế giới của những anh hùng vô danh cùng những kẻ nổi loạn đã phát hiện ra làm thế nào và tại sao hệ miễn dịch vận hành theo cách vốn có như vậy. Nếu niềm an ủi hay vui thích có thể được lượm lặt từ vẻ đẹp của tự nhiên, thì những gì họ đã khám phá – sự phức tạp, tinh tế và thanh lịch của hệ miễn dịch – cũng truyền cảm hứng như bất kỳ lĩnh vực khoa học nào khác, từ cấu trúc bên trong của các nguyên tử đến sự ra đời của các vì sao.

PHẦN I

CUỘC CÁCH MẠNG KHOA HỌC TRONG MIỀN DỊCH

Chương 1

Những bí mật nhỏ lấm lem

Đ IỀU GÌ LÀM CHO MỘT CÁI GÌ ĐÓ TRỞ NÊN VĨ ĐẠI? Năm 2008, một thí nghiệm đã được tiến hành trong đó những người chơi cờ có kinh nghiệm được cho xem một ván cờ có thể giành chiến thắng bằng cách sử dụng một chuỗi năm nước đi trứ danh. Nhưng cũng có một cách kịch tính hơn, độc đáo hơn để giành chiến thắng trong cùng ván cờ đó mà chỉ cần ba nước đi. Khi được hỏi cách nhanh nhất để giành chiến thắng trong ván cờ, các chuyên gia thường chỉ ra phương án năm nước đi quen thuộc, bỏ qua cách đi ba nước tối ưu. Chỉ những người chơi cờ giỏi nhất – các đại kiện tướng – mới thấy được chiến thắng trong ba nước đi; các chuyên gia bình thường bị mắc kẹt với những gì họ đã quen thuộc.¹

Đó là tự tính của chúng ta khi cố gắng giải quyết vấn đề bằng cách dùng thứ từng có hiệu quả trước đây. Nhưng biết thứ có hiệu quả trước đây có thể làm chúng ta khó có được cái nhìn sâu sắc cần thiết cho những bước nhảy vọt trong tương lai.² Các nhà khoa học vĩ đại là những người, không tính đến chuyên môn của họ, vẫn tự do suy nghĩ khác biệt. Theo tiêu chuẩn này, Charles Janeway, một nhà miễn dịch học đang làm việc tại Đại học Yale, thực sự là một

trong những nhà khoa học vĩ đại nhất. Ông cũng được cho là “một trong những nhà miễn dịch học thú vị, tử tế và chu đáo nhất trên hành tinh”.³

Sinh ra ở Boston vào năm 1943, Janeway học ngành hóa và sau đó là ngành y tại Harvard. Con đường đến với ngành y của ông chịu ảnh hưởng từ người cha, một bác sĩ nhi khoa nổi tiếng ở Harvard và là trưởng khoa tại Bệnh viện Nhi Boston,⁴ nhưng Janeway cảm thấy rằng “phẫu thuật sẽ gắn chặt [ông] với cuộc đời của những quy trình lặp lại”⁵ và ông đã quyết định chuyển hướng sang nghiên cứu cơ bản. Ông kết hôn khi còn trẻ nhưng năm 1970, ở tuổi hai mươi bảy, ông chia tay người vợ Sally, khi con họ lên một. Kết quả là ông “cảm thấy cô đơn trong nhiều năm”,⁶ nhưng đã có được thời gian và sự tự do cho sự nghiệp nghiên cứu của mình. Năm 1977, ông gia nhập Đại học Yale, nơi ông gặp người vợ thứ hai, Kim Bottomly, cũng là một nhà miễn dịch học nổi tiếng.

Năm 1989, Janeway trăn trở về cái mà ông gọi là “bí mật nhỏ lấm lem” trong sự hiểu biết của chúng ta về miễn dịch. Vấn đề liên quan đến vaccine và cách chúng hoạt động. Nguyên tắc cơ bản của việc tiêm chủng là dựa trên ý tưởng quen thuộc rằng sự nhiễm trùng, do virus hay vi khuẩn gây ra, được xử lý hiệu quả hơn nhiều nếu hệ miễn dịch của bạn đã gặp phải cùng một loại virus hoặc vi khuẩn đó trước đây. Vì vậy – theo niềm tin này – vaccine hoạt động bằng cách cho bạn tiếp xúc với phiên bản bất hoạt hoặc vô hại của vi sinh vật. Bằng cách kích thích hệ miễn dịch để tăng cường khả năng phòng thủ chống lại vi sinh vật, nó chuẩn bị để cơ thể bạn phản ứng nhanh chóng khi gặp lại mầm bệnh này. Điều này diễn ra do các tế bào miễn dịch cụ thể được kích hoạt bởi một loại mầm bệnh cụ thể đã nhân lên và tồn tại trong cơ thể trong một thời gian dài, rất lâu sau khi mầm bệnh này đã bị loại bỏ, nghĩa là chúng sẵn sàng hành động nếu chúng gặp lại cùng một mầm bệnh. Và với điều này, có vẻ như là một trong những thành tựu y học vĩ đại nhất của loài người được giải thích chỉ trong một vài dòng.

Nhưng tiến một bước sâu hơn thì hóa ra tiêm chủng cũng có một chút yếu tố của thuật giả kim trong nó. “Bí mật nhỏ lấm lem” là vaccine chỉ hoạt động tốt khi có mặt của cái gọi là “chất bổ trợ”. Chất bổ trợ (xuất phát từ tiếng Latin *adiuvare* có nghĩa là “để giúp đỡ”) là các hợp chất, chẳng hạn như nhôm hydroxide, được phát hiện tình cờ, giúp vaccine trở nên hiệu quả. Ở một mức độ nào đó, việc nhôm hydroxide giúp vaccine có tác dụng dường như chỉ là một điều nhỏ nhặt – nhưng với Janeway, memento này đã chỉ ra một kẻ hờ trong hiểu biết cơ bản của chúng ta, bởi vì chưa ai thực

sự giải thích được *tại sao* chất bổ trợ làm điều này. Hiểu biết về tiềm chủng rõ ràng là quan trọng – không khác gì việc cung cấp nước an toàn, thậm chí không cần kháng sinh, đã từng cứu được nhiều mạng sống⁷ – và Janeway đã quyết tâm tìm hiểu chính xác lý do *tại sao* chất bổ trợ là cần thiết. Khi làm như vậy, ông đã tìm một cách tiếp cận hoàn toàn mới về cách hệ miễn dịch của con người *thực sự* hoạt động.

*

Việc sử dụng vaccine như một thủ thuật y khoa đã có từ lâu trước khi có bất kỳ kiến thức khoa học nào về cách thức hoạt động của quy trình này. Các mô tả đầu tiên về phương cách cứu người quan trọng này có thể đã được tìm thấy trong tri thức dân gian.⁸ Gây nhiễm có chủ ý để cung cấp sự bảo vệ – sự chủng ngừa – đã được thực hành ở Trung Quốc, Ấn Độ và một số nước châu Phi, từ lâu trước khi có bất kỳ thủ thuật y khoa nào được chính thức áp dụng.⁹ Tuy nhiên, câu chuyện khoa học bắt đầu năm 1721, khi dịch bệnh đậu mùa làm cho hoàng gia Anh lo lắng, đặc biệt cho sự an toàn của con cháu họ. Những người trong hoàng tộc đã nghe nói về tập tục vùng thôn quê và những câu chuyện từ các quốc gia khác về cách chủng ngừa đậu mùa, nhưng chi tiết về quy trình chính xác thì rất đa dạng. Liệu bôi dịch mủ có phải là cách tốt nhất? Hay là vẩy đậu mùa cây bằng tay thích hợp hơn? Thông tin được phổ biến rộng rãi rằng mọi người chỉ bị bệnh đậu mùa một lần, và vì vậy vấn đề thực sự ở đây là có hay không việc đưa một liều nhỏ dịch đậu mùa vào ai đó mà không giết chết họ. Cần phải có một phép thử để xác định sự an toàn và hiệu quả của việc chủng ngừa trước khi nó được sử dụng cho hoàng gia – và các tù nhân có vẻ thích hợp cho việc này.

“Thử nghiệm lâm sàng” đầu tiên được ghi nhận trong lịch sử miễn dịch¹⁰ được thực hiện trên “các tình nguyện viên” được tuyển dụng trên cơ sở thông tin rằng họ có thể tham gia vào một thử nghiệm có thể gây chết người hoặc là sẽ phải đối mặt với cái chết do thi hành án. Vào ngày 9 tháng 8 năm 1721, các đường rạch được tạo ra trên cánh tay và chân của sáu người bị kết án. Da và mủ của một bệnh nhân đậu mùa được chà xát lên những vết cắt đó. Một tù nhân khác được đặt một mẫu da và mủ lên mũi – khỏi nói cũng biết cô ta đã khó chịu đến nhường nào. Hai mươi lăm thành viên của giới tinh hoa khoa học chứng kiến sự kiện này, bao gồm cả những thành viên của Hiệp hội Hoàng gia Londonⁱ (đã được trao Hiến chương Hoàng gia năm 1662 nhưng vẫn chỉ có tiêu chí mơ hồ về tư cách thành viên).¹¹ Phù hợp với tri thức dân gian, mỗi tù nhân bị bệnh với các triệu chứng đậu mùa trong một

hoặc hai ngày, và sau đó phục hồi. Người phụ nữ bị bôi mủ đậu mùa lên mũi cho thấy các triệu chứng trầm trọng hơn, nhưng cũng đã hồi phục sau đó.¹² Vào ngày 6 tháng 9 năm 1721, Vua George I đã ân xá cho các tình nguyện viên bị kết án và họ đã được thả tự do. Hệ miễn dịch của họ đã cứu họ thoát khỏi hai bản án tử hình: giá treo cổ và bệnh đậu mùa.

i. Hiệp hội Hoàng gia London (tên tiếng Anh đầy đủ là Royal Society of London for Improving Natural Knowledge): hiệp hội của các nhà khoa học hàng đầu ở Anh, có vai trò tương đương như viện hàn lâm khoa học quốc gia ở các nước khác.

Vài tháng sau vào ngày 17 tháng 4 năm 1722, hoàng thân và công nương xứ Wales – những người trong năm năm sau đó sẽ trở thành Vua George II và Nữ hoàng Caroline – đã chủng ngừa cho hai cô con gái của họ.¹³ Sự kiện này được tất cả các tờ báo đăng tải và tạo ra sự quan tâm đáng kể đến việc chủng ngừa (một lời nhắc nhở rằng các nhà lãnh đạo cấp cao hoặc người nổi tiếng có ảnh hưởng rất lớn đến thái độ của công chúng đối với các ý tưởng khoa học mới).¹⁴ Mặc dù vậy, quy trình này vẫn còn gây tranh cãi, một phần bởi vì, một số người tuyên bố sự can thiệp này đã đi ngược lại với Tự nhiên hoặc Thiên Chúa – Chẳng hạn, một nhà truyền giáo London đã nói về “sự thực hành nguy hiểm và đầy tội lỗi của chủng ngừa” vào năm 1722 – nhưng cũng bởi vì có khoảng 2% số người tham gia chủng ngừa đậu mùa có chủ đích đã chết.¹⁵

Bốn mươi tám năm sau, người đàn ông hai mươi một tuổi tên Edward Jenner bắt đầu ba năm đào tạo tại Bệnh viện St George, London, dưới sự hướng dẫn của John Hunter, một trong những bác sĩ phẫu thuật và giải phẫu học nổi tiếng nhất ở Anh. Hunter giúp trau dồi các kỹ năng quan trọng và nuôi dưỡng niềm đam mê thực nghiệm của Jenner, nhưng ông không bao giờ được thấy người học trò của mình thành công như thế nào. Hunter mất năm 1793, ba năm trước khi Jenner khám phá ra cách để tránh nguy cơ cấp của việc chủng ngừa trong khi vẫn duy trì được hiệu quả của nó.

Là một bác sĩ vùng nông thôn đã dành phần lớn cuộc đời ở miền quê nhỏ bé vùng Berkeley, Gloucestershire, Jenner đã quen với thực tế là những người vắt sữa không bao giờ bị bệnh đậu mùa. Ý tưởng mang tính khai sáng của ông có lẽ xuất phát từ việc họ tiếp xúc với bệnh đậu mùa bò – một loại nhiễm virus nhẹ mà con người có thể mắc phải từ bò – cung cấp sự bảo vệ chống lại bệnh đậu mùa, và do đó mủ từ mụn nước đậu mùa bò không gây tử vong có thể được sử dụng để chủng ngừa thay vì mủ từ nạn nhân

đậu mùa, nguy hiểm hơn nhiều. Thí nghiệm kinh điển của ông được thực hiện vào ngày 14 tháng 5 năm 1796. Jenner lấy mủ từ Sarah Nelmes, một người vắt sữa bị nhiễm bệnh đậu mùa bò từ con bò Blossom, và tiêm cho đứa con trai tám tuổi của người làm vườn nhà ông, James Phipps. James sau đó được tiếp xúc với mủ từ một bệnh nhân bị đậu mùa và cậu bé đã không bị nhiễm bệnh.

Thí nghiệm này thường được cho là dấu mốc cho sự ra đời của ngành miễn dịch học nhưng vào thời điểm đó, Jenner gặp khó khăn khi công bố kết quả của mình. Hiệp hội Hoàng gia cho rằng quan sát này chỉ đơn thuần là giai thoại – nó vốn là vậy – và gợi ý rằng trước tiên Jenner nên thử nghiệm trên nhiều trẻ em trước khi đưa ra những tuyên bố mạnh mẽ như vậy. Jenner đã lặp lại thí nghiệm trên những người khác, bao gồm trên cả đứa con trai mười một tháng tuổi của mình, nhưng ngay cả như vậy, ông đã không cố gắng công bố với Hiệp hội Hoàng gia thêm lần nào nữa. Thay vào đó, Jenner tự xuất bản ấn phẩm của mình trong một cuốn sách bảy mươi lăm trang in khổ lớn. Bản đầu chỉ có sẵn trong hai cửa hàng ở London, cuốn sách được phát hành vào ngày 17 tháng 9 năm 1798 và đã thành công vang dội.¹⁶

Thuật ngữ “vaccine” được đưa ra một vài năm sau đó bởi một người bạn của Jenner để mô tả quá trình ông đã phát hiện ra, xuất phát từ tiếng Latin của từ con bò, vacca.¹⁷ Bệnh đậu mùa trở thành căn bệnh đầu tiên mà cả thế giới dốc sức chống lại và đã chính thức bị loại trừ vào năm 1980.¹⁸

Jenner luôn tin rằng công việc của mình có thể dẫn đến sự kết thúc của bệnh đậu mùa trên toàn cầu, nhưng ông chưa bao giờ có sự hiểu biết sâu sắc về cách thức hoạt động của việc chủng ngừa.¹⁹ Còn vào thời của Janeway, năm 1989, quan điểm phổ biến là sự hiện diện của mầm bệnh trong cơ thể kích hoạt đáp ứng miễn dịch vì cơ thể sẵn sàng để phát hiện các phân tử mà nó chưa gặp phải trước đây; nói cách khác, hệ miễn dịch hoạt động bằng cách phản ứng chống lại các phân tử không tự thân – không phải từ cơ thể.²⁰ Sau khi tiếp xúc với các phân tử xa lạ với cơ thể, hệ miễn dịch sẵn sàng phản ứng nhanh nếu gặp lại các phân tử không tự thân. Nhưng một thí nghiệm được thực hiện bởi hai nhà khoa học làm việc độc lập với nhau vào đầu thập niên 1920 (không rõ chính xác khi nào),²¹ không khớp với quan điểm đơn giản về tiêm chủng này và điều đó làm Janeway rất bối rối. Thí nghiệm này do nhà sinh vật học người Pháp Gaston Ramon và bác sĩ Alexander Glennie ở London thực hiện. Từng người phát hiện ra rằng một phân tử protein do vi khuẩn gây bệnh bạch hầu gây ra – độc tố bạch hầu – có thể bị bất hoạt bởi nhiệt và một lượng nhỏ

hóa chất formalin. Điều này có nghĩa là nó có thể được sử dụng như một loại vaccine an toàn chống lại căn bệnh này. Tuy nhiên, điều ngạc nhiên là khi phân tử protein bất hoạt được tiêm vào động vật, khả năng miễn dịch mà nó tạo ra chỉ tồn tại trong thời gian ngắn. Hiện tượng này gây một chút tò mò tại thời điểm đó, và gần như bị lãng quên, nhưng nhiều thập niên sau Janeway lập luận rằng protein từ vi khuẩn là không tự thân – không phải là một phần của cơ thể con người – và như vậy, theo quan điểm thống nhất của thập niên 1980, không có lời giải thích nào cho lý do tại sao nó sẽ không hoạt động tốt như một vaccine. Janeway tự hỏi rằng làm thế nào mà từ dịch đậu mùa có tác dụng như một loại vaccine, trong khi các phân tử protein như độc tố bạch hầu, được phân lập từ vi khuẩn, thì lại không hiệu quả?

Glenny là một người nghiện công việc, và mặc dù rất nhút nhát và không dễ gần, ông có kỹ năng tổ chức nghiên cứu của mình, hợp lý hóa các quy trình để ông và đồng nghiệp có thể thực hiện số lượng lớn các thí nghiệm với hiệu quả cao.²² Ông không có thời gian để phân tích thống kê thích hợp; kết quả hoặc là “rõ ràng và hữu ích, hoặc nghi ngờ và vô giá trị”.²³ Thái độ năng nổ nhay bén này là yếu tố năng lực quan trọng của phòng thí nghiệm của ông để sàng lọc một lượng lớn các điều kiện thí nghiệm, tìm cách làm cho độc tố bạch hầu hoạt động như một vaccine.²⁴ Cuối cùng, vào năm 1926, nhóm của Glenny đã phát hiện ra rằng khi protein bạch hầu được tinh chế bằng quá trình hóa học có liên quan đến việc kết hợp nó với các muối nhôm, nó trở thành một loại vaccine hiệu quả. Giải thích của Glenny là muối nhôm đã giúp độc tố bạch hầu tồn tại trong cơ thể đủ lâu để một đáp ứng miễn dịch phát triển, nhưng không ai biết về quá trình có thể giải thích được làm thế nào hoặc tại sao điều này có thể xảy ra.²⁵ Sau Glenny, các chất khác như dầu paraffin được phát hiện để hỗ trợ vaccine hoạt động theo cách tương tự như cách muối nhôm đã làm, và chúng được gọi chung là các chất bổ trợ. Nhưng vẫn không có đặc điểm chung rõ ràng nào giải thích được *tại sao* chúng có tác dụng.

Vào tháng 1 năm 1989, Janeway và vợ, nhà miễn dịch học Kim Bottomly, đang thảo luận về những gì xảy ra trong cơ thể khi ai đó bị một vết cắt hoặc nhiễm trùng. Họ nhận ra rằng họ không thể dễ dàng giải thích cách thức một đáp ứng miễn dịch bắt đầu: chính xác là cái gì đã khởi phát? Như Bottomly nhớ lại, họ thường tranh luận về các vấn đề khoa học trong xe của họ và sau đó chỉ đơn giản là quên những gì đã nói, nhưng lần này họ đang tham dự một hội nghị ở Steamboat Springs, Colorado, vì vậy họ có mang theo sổ tay bên mình.²⁶ Cuộc tranh luận bị mắc kẹt với Janeway. Trong vài tháng sau đó, ông tiếp tục suy nghĩ về vấn đề này – đáp ứng miễn

dịch khởi phát như thế nào? – cũng như câu hỏi về cách thức hoạt động của chất bổ trợ, và bằng cách đồng thời suy nghĩ về hai vấn đề mà ông ấy có một ý tưởng mang tính khai sáng.

Một manh mối quan trọng là một hợp chất thường được tìm thấy trong lớp bao bên ngoài của vi khuẩn (một phân tử lớn với tên gọi công kênh là lipopolysaccharit hay LPS) đã được chứng minh là một chất bổ trợ đặc biệt hiệu quả. Janeway suy luận rằng điều gì xảy ra nếu sự hiện diện của một thứ chưa từng có trong cơ thể bạn trước đây không phải là dấu hiệu duy nhất cho việc đáp ứng miễn dịch nên xuất hiện? Điều gì xảy ra nếu phải có một thứ khác – một tín hiệu thứ hai – cần để bắt đầu một đáp ứng miễn dịch, một tín hiệu thứ hai có thể được cung cấp nhờ một chất bổ trợ, có thể nhân rộng sự hiện diện của mầm bệnh thực? Điều này có thể giải thích tại sao các phân tử protein được tách ra từ mầm bệnh ban đầu không có tác dụng như vaccine, nhưng một phân tử như LPS, từ lớp bao bên ngoài của vi khuẩn, hoạt động tốt như một chất bổ trợ.

Với sự thích thú lớn, Janeway lần đầu trình bày ý tưởng của mình trong một bài báo nổi tiếng mang tên “Tiếp cận đường tiệm cận? Tiến triển và cách mạng trong ngành miễn dịch” được công bố trong kỷ yếu của một hội nghị uy tín tại Cold Spring Harbor, New York, được tổ chức tháng 6 năm 1989.²⁷ Trong đó, ông cho rằng mọi người dường như đang nghiên cứu hệ miễn dịch như thể kiến thức đang đến gần “một số loại đường tiệm cận, trong đó các thí nghiệm trong tương lai là rõ ràng, khó có thể thực hiện được về mặt kỹ thuật và nhằm mục đích đạt được mức độ chính xác cao hơn bao giờ hết thay vì các thay đổi cách mạng trong hiểu biết của chúng ta.”²⁸ Kết quả là tất cả họ đã bỏ lỡ một điều lớn lao: “khoảng cách rất lớn” trong hiểu biết của chúng ta về cách đáp ứng miễn dịch bắt đầu.²⁹ Ông cho rằng phân biệt giữa tự thân và không tự thân là chưa đủ: hệ miễn dịch phải có khả năng để nhận biết khi nào một cái gì đó có khả năng trở thành một mối đe dọa cho cơ thể trước khi một đáp ứng miễn dịch diễn ra, và do đó, theo ông, hệ miễn dịch phải có khả năng phát hiện các dấu hiệu nhận biết của mầm bệnh hoặc các tế bào bị nhiễm bệnh thực sự. Ông dự đoán rằng tổng thể hệ miễn dịch của chúng ta, mặc dù vẫn chưa được xác định, là dành cho mục đích này, và ông thậm chí còn dự đoán cách thức hoạt động của nó.

Như chúng ta đã thấy và như Janeway đã chỉ ra, không ai tại thời điểm đó chú ý nhiều đến cách một đáp ứng miễn dịch bắt đầu, và hầu hết (nếu không nói là tất cả) các nhà nghiên cứu tập trung vào tìm hiểu một khía cạnh khác của miễn dịch, liên quan đến

chủng ngừa và tiêm phòng: cụ thể là, làm thế nào để hệ miễn dịch có thể phản ứng với mầm bệnh nhanh hơn và hiệu quả hơn ở lần thứ hai mà nó quay lại. Chúng ta biết được rằng tại trung tâm của quá trình này là hai loại tế bào bạch cầu, được gọi là tế bào T và tế bào B. Những tế bào bạch cầu có một phân tử thụ thể đặc biệt quan trọng ở bề mặt của chúng, được gọi là thụ thể tế bào T và thụ thể tế bào B. Những thụ thể đến từ một nhóm các phân tử sinh học được gọi là protein, là chuỗi dài của các nguyên tử có thể gấp lại thành các hình dạng phức tạp để thích nghi tốt cho một nhiệm vụ cụ thể trong cơ thể. Nói chung, protein gắn hoặc liên kết với các phân tử khác, bao gồm các protein khác, để hoàn thành nhiệm vụ của chúng, và hình dạng chính xác của protein quyết định loại phân tử nào có thể kết nối với nó, giống như cách mà hai mảnh ghép hình lồng vào nhau do có hình dạng bổ sung lẫn nhau. Các thụ thể trên mỗi tế bào T hoặc tế bào B riêng lẻ có hình dạng khác nhau đôi chút, cho phép nó ghép với một phân tử bên ngoài khác nhau. Nó vươn từ bề mặt tế bào miễn dịch ra môi trường xung quanh, và nếu kết nối với thứ gì đó không có trong cơ thể trước đó, nó “kích hoạt” tế bào miễn dịch, sau đó trực tiếp tiêu diệt mầm bệnh hoặc tế bào bị lây nhiễm trực tiếp, hoặc kêu gọi các tế bào miễn dịch khác đến để giúp đỡ. Điều quan trọng là, tế bào miễn dịch được kích hoạt cũng nhân lên, tăng sinh trong cơ thể với nhiều tế bào có cùng thụ thể với cấu dạng hữu ích. Một số tế bào loại này ở lại trong cơ thể một thời gian dài, đây là những gì mang lại cho hệ miễn dịch một bộ nhớ đối với mầm bệnh đã gặp phải trước đây – tất nhiên, đây là mấu chốt về cách thức hoạt động của tiêm chủng.

Điều quan trọng là bản thân các thụ thể trên tế bào T và tế bào B không tự tạo ra được liên kết với mầm bệnh; những thụ thể này có hình dạng ngẫu nhiên ở phần tận cùng, cho phép chúng khớp vào tất cả các loại phân tử. Cách mà cơ thể đảm bảo chúng chỉ gắn vào mầm bệnh là một trong những điều kỳ diệu vĩ đại nhất của hệ miễn dịch, và nó hoạt động như sau. Mỗi tế bào T và tế bào B có được thụ thể của nó khi phát triển trong tủy xương. Sự biến đổi gen khi tế bào phát triển mang lại cho mỗi tế bào một thụ thể với hình dạng độc nhất. Nhưng trước khi vào máu, từng tế bào T và tế bào B riêng lẻ được kiểm tra xem liệu thụ thể của nó có khả năng gắn với các tế bào khỏe mạnh. Nếu có, thì tế bào T hoặc tế bào B đó bị loại bỏ, bởi vì chúng sẽ gây nguy hiểm cho cơ thể. Theo cách này, chỉ có những tế bào T và tế bào B không tấn công các tế bào khỏe mạnh được phép lưu hành để bảo vệ cơ thể, và cũng theo logic đó, nếu một thụ thể trên tế bào T hoặc tế bào B gắn với một cái gì đó thì cái đó phải là một phân tử không có trong cơ thể trước

đây. Nói một cách chính thống, đây là cách thức hệ miễn dịch có thể phân biệt *tự thân*, các thành phần của cơ thể, với *không tự thân*, bất cứ thứ gì không phải là một phần của cơ thể. Theo Janeway dự đoán thì đây không phải là toàn bộ câu chuyện. Cụ thể, ông dự đoán rằng phải có các thụ thể (mà ông gọi là *các thụ thể nhận dạng mẫu*) không ngẫu nhiên được tạo ra và sau đó được chọn, thay vào đó chúng có hình dạng cố định khớp đặc hiệu với mầm bệnh hoặc tế bào nhiễm bệnh (hay đúng hơn là với *mô hình phân tử* chỉ được tìm thấy trên mầm bệnh hoặc tế bào nhiễm bệnh).³⁰ Bởi vì điều này cho thấy một cách đơn giản hơn nhiều để các tế bào miễn dịch phát hiện mầm bệnh so với quá trình phức tạp của việc hình thành các tế bào miễn dịch với các thụ thể có hình dạng ngẫu nhiên và sau đó loại bỏ những tế bào có thể phản ứng chống lại các tế bào khỏe mạnh, Janeway đề xuất rằng các thụ thể với hình dạng cố định có thể tiến hóa đầu tiên để chống lại bệnh tật, và chỉ sau này, khi sự sống trên Trái đất trở nên phức tạp hơn, hệ miễn dịch phức tạp phát triển theo, bao gồm các tế bào T và tế bào B. Hệ thống đơn giản hơn của các thụ thể nhận dạng mẫu cố định mà Janeway dự đoán là một phần của hệ thống thường được gọi là miễn dịch *bẩm sinh*, ngược lại với khía cạnh hệ miễn dịch của chúng ta dựa trên khả năng ghi nhớ của nó về nhiễm trùng trong quá khứ, được gọi là miễn dịch *thích ứng*. Thuật ngữ “miễn dịch bẩm sinh” đã được sử dụng trước Janeway – để mô tả cơ chế phòng thủ sớm được cung cấp bởi da, chất nhầy và các hành động ngay lập tức của các tế bào miễn dịch di chuyển vào vết cắt hoặc vết thương – nhưng đối tượng chỉ được đưa ra trong một vài trang trong sách giáo khoa, bao gồm cả cuốn sách bán chạy nhất được viết bởi chính Janeway.³¹ Điều khiến ý tưởng của Janeway mang tính cách mạng là ông đã cơ bản thay đổi tuyên bố về sứ mệnh của hệ miễn dịch. Trước Janeway, *lý do tồn tại* của hệ miễn dịch là để phản ứng chống lại những thứ chưa bao giờ tồn tại trong cơ thể trước đó. Nhưng Janeway nói rằng hệ miễn dịch phải phản ứng với những thứ chưa từng ở trong cơ thể bạn trước đây – và từ *mầm bệnh*. Nhìn nhận lại, hệ miễn dịch rõ ràng cần phải làm nhiều hơn là chỉ đơn thuần phản ứng với những thứ chưa từng có trong cơ thể trước đây. Những thứ như thức ăn, vi khuẩn đường ruột vô hại hoặc bụi từ không khí – tất cả không phải là một phần của cơ thể con người – không gây nguy hiểm và không nên kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Nhưng như George Bernard Shaw đề cập vào năm 1930: “khoa học không bao giờ có thể giải quyết một vấn đề mà không làm tăng thêm mười vấn đề nữa”.³² Bỏ qua một bên vấn đề lớn nhất mà ý tưởng của Janeway phải đối mặt, đó là sự thiếu bằng chứng thực nghiệm để củng cố chúng, còn có một vấn đề lý thuyết nữa: mầm bệnh tăng số lượng

nhANH chóng. Làm thế nào mầm bệnh nhân lên nhanh chóng là một vấn đề khó hiểu. Một tế bào ở người bị nhiễm virus có thể tạo ra một trăm phần tử virus mới. Điều này có nghĩa là chỉ cần ba bản sao của một loại virus trải qua bốn vòng sao chép – mất khoảng vài ngày – có thể tạo ra 300 tỉ phần tử virus mới.³³ Không chỉ các virus mới hoạt động như thế này; các vi khuẩn phân chia cứ sau mỗi hai mươi phút trong điều kiện tối ưu, có nghĩa là một vi khuẩn có thể sản sinh 5 nghìn tỉ (5 × 10²¹) vi khuẩn trong một ngày – thứ có vẻ giống như số lượng ngôi sao trong vũ trụ.³⁴ Trên thực tế, mầm bệnh không thể nhân lên đến mức như vậy trong cơ thể con người bởi vì mức tăng trưởng như vậy đòi hỏi một lượng tài nguyên không giới hạn, nhưng ngay cả như vậy, mầm bệnh đạt đến số lượng lớn nhanh chóng; nhanh hơn nhiều tốc độ sinh sản khiêm nhường của mỗi cặp đôi chúng ta, khoảng hai đứa con trong suốt cuộc đời.³⁵ Điều này dẫn đến một vấn đề quan trọng với ý tưởng của Janeway: mỗi lần một mầm bệnh sinh sản, nó thu được những thay đổi ngẫu nhiên trong gen của nó – các đột biến – và thông qua những thay đổi này dường như có khả năng, nếu không nói là chắc chắn, rằng một số sẽ mất đi nhận diện phân tử được phát hiện bởi hệ miễn dịch. Nói cách khác, trong toàn bộ quần thể virus hoặc vi khuẩn, một trong số đó sẽ tình cờ – bởi vì chúng rất đông – có được một sự thay đổi di truyền dẫn đến thay đổi một phần của mầm bệnh mà thụ thể nhận dạng mẫu được thiết kế để khớp vào. Các mầm bệnh thiếu “mẫu phân tử” sẽ thoát khỏi sự phát hiện của hệ miễn dịch và dễ dàng nhân lên. Janeway nhận ra điều này và vì vậy ông dự đoán rằng “mẫu đã được nhận dạng nên là sản phẩm của một [quá trình] phức tạp và quan trọng trong vi sinh vật”.³⁶

Nói cách khác, cấu trúc chỉ điểm của một mầm bệnh sẽ phải là một cái gì đó rất quan trọng đối với vòng đời của nó để mầm bệnh cực kỳ khó, nếu không nói là không thể, thay đổi nó. Janeway đã có bằng chứng cho thấy mầm bệnh có những tính năng như thế này, cả hai đều thuộc về bản chất của sự sống còn và cũng như tính dễ bị tấn công của chúng, bởi vì một tính năng như vậy là thứ cho phép penicillin hoạt động. Mỗi khi một vi khuẩn phân chia, nó cần xây dựng một thành tế bào để bao bọc hai tế bào con. Điều quan trọng là quá trình này phức tạp đến mức vi khuẩn không thể dễ dàng thay đổi nó. Penicillin hoạt động bằng cách can thiệp vào giai đoạn cuối của quá trình. Kết quả là, không có bất kỳ đột biến gen đơn giản nào cho phép vi khuẩn tránh được tác dụng của penicillin. Trên thực tế, vi khuẩn có thể kháng thuốc bằng cách tạo thành tế bào của chúng với một quá trình rất khác lạ, nhưng điều này không dễ dàng, đó là lý do tại sao penicillin vẫn còn hiệu

quả trên một số lượng lớn vi khuẩn: nó gắn vào các phân tử protein của vi khuẩn liên quan tới một quá trình thiết yếu và phức tạp.

Một nhà khoa học nhớ lại rằng khi Janeway trình bày bài báo cáo của mình, khán giả đã “tò mò nhưng chưa bị thuyết phục”. Một người khác nhớ lại rằng “cộng đồng chưa sẵn sàng với suy nghĩ của Charlie”.³⁷

Đứng trước nhiều nhà miễn dịch học vĩ đại nhất thế giới, Janeway tự tin tuyên bố rằng mọi người đã bỏ lỡ một phần cực kỳ quan trọng trong cách thức hệ miễn dịch hoạt động, mặc dù, như ông tự thấy, “xác minh bằng thực nghiệm... là điều chưa thể”.³⁸ Khá đơn giản, vào thời điểm đó, không ai có thể khẳng định rằng ý tưởng của Janeway mang tính cách mạng hay chỉ là ảo tưởng.

Bài báo của Janeway gần như đã bị quên lãng; hầu như không được đề cập đến trong bất kỳ bài báo khoa học nào khác trong bảy năm tiếp theo.³⁹ Nhưng nó đã đến được với một người – cách xa 4.500 dặm – người đã mang những ý tưởng của Janeway ra khỏi sự tối nghĩa bất chấp những khó khăn. Vào mùa thu năm 1992, một sinh viên tại Đại học Moscow, Ruslan Medzhitov, đã đọc bài báo của Janeway và nó đã thay đổi cuộc đời ông.

*

Sinh ra ở Tashkent, Uzbekistan, Medzhitov đang làm nghiên cứu sinh tại Moscow, nghiên cứu về vấn đề làm thế nào các phân tử tiến hóa để gắn với nhau, khi ông đọc bài báo của Janeway. Liên Xô đang tan rã và nghiên cứu khoa học trong nước đang gặp rắc rối; Medzhitov nhớ đó là “thời kỳ cực kỳ hỗn loạn, không quỹ nghiên cứu nào có sẵn”.⁴⁰ Vì vậy, ông không thể có được kinh nghiệm làm việc thực tế trong phòng thí nghiệm và phải dành thời gian suy nghĩ và đọc, với sự tiếp cận dễ dàng với các sách giáo khoa cũ ông thấy khá rối rắm.⁴¹

Nghiên cứu sinh không được phép vào thư viện có lưu giữ bài báo của Janeway, nhưng Medzhitov đã tìm ra cách của riêng mình. Lướt qua các kệ sách, ông tình cờ thấy bài báo của Janeway và ngay lập tức bị cuốn hút trước logic của nó. “Đó là một trong những khoảnh khắc khi một bóng đèn chiếu vào... cảm giác như là bản năng... nó dường như giải thích tất cả mọi thứ,” Medzhitov nhớ lại.⁴² Ông đã dành một nửa tiền chu cấp hằng tháng của mình cho việc sao chụp bài báo.⁴³

Háo hức thảo luận thêm về ý nghĩa của nó, Medzhitov bắt đầu gửi email đến cho Janeway. Để làm như vậy, ông đã được phép sử dụng tài khoản email của khoa có giới hạn 300 từ mỗi ngày do các khoản chi phí. Medzhitov nhớ lại cách ông đã lưu tin nhắn của mình cho Janeway vào một đĩa mềm mà sau đó ông đưa cho người phụ trách chiếc máy tính được kết nối Internet ở Đại học Moscow. Bất kỳ phản hồi nào cũng sẽ được sao chép vào một đĩa mềm và trả lại cho ông ấy theo cách đó.⁴⁴ Janeway tự hào với những ý tưởng về miễn dịch bẩm sinh và cảm thấy mất tinh thần vì chúng đã bị ngành miễn dịch học chính thống phớt lờ, vì vậy ông đã rất vui mừng khi nhận được email từ một sinh viên ở Moscow muốn thảo luận thêm. Cuối cùng, Medzhitov hỏi Janeway về cơ hội làm việc trong phòng thí nghiệm của ông tại Yale. Janeway thảo luận ý tưởng này với vợ nhưng bà lại tỏ ra hoài nghi. Cùng lúc đó, Medzhitov đã giành được một suất học bổng nghiên cứu để làm việc trong ba tháng tại Đại học California, San Diego. Ông đã mượn tiền từ một người anh em để chi trả tiền máy bay và bắt đầu làm việc ở đó vào năm 1993, viết phần mềm có thể quét và sắp xếp mã di truyền – một lĩnh vực nghiên cứu mới tại thời điểm đó. Điều quan trọng là, ông trình bày một báo cáo hội thảo về công việc của mình, bằng thứ tiếng Anh bồi, với sự tham dự của chủ tịch Hiệp hội Miễn dịch học Mỹ lúc đó, Richard Dutton. Dutton đã rất ấn tượng. Medzhitov nói rằng học bổng của ông sẽ sớm kết thúc và ông đã liên lạc với Janeway qua email và rất thích làm việc ở đó. Vì vậy, Dutton để lại một tin nhắn trên máy trả lời của Janeway, để nói rằng ông nghĩ Medzhitov là một nhà khoa học giỏi. Và buổi sáng tiếp theo Medzhitov nhận được một email từ Janeway nói rằng ông có thể làm việc trong nhóm của Janeway.⁴⁵ Vào ngày 2 tháng 1 năm 1994, cuối cùng Medzhitov đã gặp mặt trực tiếp Janeway. Cả hai đều là những nhà tư tưởng lớn, đam mê ý tưởng, và một quan hệ đối tác và tình bạn trọn đời bắt đầu. Nhiệm vụ trước mắt của hai người là tìm hiểu xem liệu các tế bào miễn dịch của người có thực sự có “các thụ thể nhận dạng mẫu” có khả năng phát hiện các dấu hiệu nhận biết của mầm bệnh hay không. Tất cả những gì họ cần chỉ là một ví dụ nhưng vấn đề này lại thật khó khăn, và tệ hơn là Medzhitov có quá ít kinh nghiệm thực tế. Như Roald Dahl đã viết trong cuốn sách thiếu nhi cuối cùng của ông, thật là một ý tưởng hay khi “nhìn toàn bộ thế giới quanh bạn bằng con mắt lạc quan vì những bí mật lớn nhất luôn ẩn giấu ở những nơi khó ngờ nhất”.⁴⁶ Và điều này cũng đúng với Medzhitov, người mà thành công cuối cùng có nguồn gốc từ một nơi khó ngờ: côn trùng.

Giống như chúng ta, côn trùng cũng đang bị mầm bệnh đe dọa,

chẳng hạn như vi khuẩn và nấm, như nhà khoa học Pierre Joly đã lưu ý giữa thập niên 1960, côn trùng dường như không bao giờ bị nhiễm trùng cơ hội. Làm việc tại Strasbourg, Joly quan sát điều này ngay cả khi ông ghép nội tạng từ côn trùng này sang côn trùng khác và phỏng đoán rằng côn trùng phải có một số dạng phòng thủ miễn dịch cực mạnh. Joly thu nhận vào phòng thí nghiệm của mình một nghiên cứu sinh hai mươi ba tuổi tên Jules Hoffmann, người say mê nghiên cứu côn trùng vì cha ông là một nhà côn trùng học. Hoffmann dự định tìm hiểu khả năng miễn dịch của côn trùng mà Joly đã quan sát thấy và bắt đầu làm việc với châu chấu.

Joly nghỉ hưu năm 1978, Hoffmann, khi đó ba mươi sáu tuổi, trở thành người đứng đầu phòng thí nghiệm. Theo thời gian, Hoffmann đã đưa sự tập trung của nhóm ra khỏi châu chấu và chuyển hướng vào một loài ruồi nhỏ, *drosophila*, ăn và sinh sản trên trái cây. Ruồi giấm ban đầu được sử dụng để nghiên cứu vào đầu thập niên 1900 bởi vì chúng rất dễ nuôi giữ, với một chế độ ăn uống đơn giản từ phế liệu thực phẩm, và có một vòng đời ngắn trong hai tuần. Sau đó, chúng đã đóng một vai trò to lớn trong nghiên cứu y sinh và là trung tâm của không dưới sáu khám phá được trao giải Nobel.⁴⁷ Nhưng đối với Hoffmann, một lý do thực tế để chuyển sang ruồi giấm là một nửa thành viên nhóm ông đã trở nên dị ứng với châu chấu. Vợ của Hoffmann, Danièle, cũng từng là nghiên cứu sinh của ông, đã bị ảnh hưởng đặc biệt nghiêm trọng.⁴⁸

Nhóm nghiên cứu đã tiêm vi khuẩn vào ruồi giấm và sau đó định kỳ kiểm tra khả năng tiêu diệt các vi khuẩn khác của máu ruồi giấm. Khi máu ruồi giấm có được các đặc tính kháng khuẩn, Hoffmann biết rằng một đáp ứng miễn dịch đã được kích hoạt. Nhóm của ông sau đó tìm cách trả lời hai câu hỏi quan trọng. Những loại phân tử nào đã giúp cho máu ruồi giấm khả năng diệt mầm bệnh? Và thứ hai, những gen nào kiểm soát đáp ứng miễn dịch của ruồi giấm? Câu hỏi đầu tiên hóa ra khá dễ trả lời. Các loại phân tử đặc hiệu (các đoạn ngắn của protein, được gọi là peptide) đã được xác định trong bướm đêm như là chất kháng khuẩn, và nhóm Hoffmann tìm thấy các phân tử tương tự trong ruồi giấm, cùng với những chất khác có khả năng tiêu diệt các loại mầm bệnh.⁴⁹ Chẳng hạn, từ 100.000 con ruồi giấm, nhóm của Hoffmann đã phân lập peptide mà ruồi giấm sử dụng để diệt nấm (ngày nay điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng khoảng hai mươi con ruồi giấm).⁵⁰ Để trả lời câu hỏi thứ hai – gen nào quan trọng đối với một đáp ứng miễn dịch ở ruồi – hóa ra việc Hoffmann lựa chọn ruồi giấm làm đối tượng cho những thách thức

của ông là rất quan trọng bởi vì cấu trúc di truyền của loài côn trùng này đang được nghiên cứu trong các phòng thí nghiệm khác cho rất nhiều mục đích khác nữa. Công việc riêng biệt này đã cho nhóm của Hoffmann những manh mối quan trọng. Một trong số đó là một gen từ côn trùng có tên là toll – xuất phát từ tiếng Đức, có nghĩa là “vĩ đại” – có vai trò quan trọng trong sự phát triển của phôi ruồi giấm, tương tự như một gen trên người (được gọi là thụ thể IL-1) được biết là có vai trò trong hệ miễn dịch. Hơn nữa, một số gen nhất định có ở cả ruồi giấm và người (với tên gọi các yếu tố phiên mã NF-kappa-B) gần đây đã được phát hiện có ý nghĩa quan trọng đối với đáp ứng miễn dịch của con người.⁵¹ Được thôi thúc bởi những khám phá mới này, nhóm của Hoffmann bắt đầu thử nghiệm xem liệu ruồi với những gen đặc trưng bị bất hoạt có gặp bất kỳ sự khó khăn nào trong việc đối phó với nhiễm trùng hay không.⁵² Những thí nghiệm quan trọng đã được thực hiện bởi Bruno Lemaitre, người đã gia nhập nhóm của Hoffmann vào tháng 11 năm 1992. Qua một loạt các thí nghiệm kéo dài từ năm 1993 đến 1995, ông phát hiện ra rằng ruồi phụ thuộc vào gen toll để có thể loại trừ nấm nhiễm.⁵³ Đây là một khám phá ngoạn mục – chứng minh rõ ràng rằng các gen liên quan đến sự phát triển phôi ở ruồi giấm cũng là một phần của hệ miễn dịch của nó – và ngay lập tức được công nhận là đúng.⁵⁴ Vào tháng 9 năm 1996, trang bìa của một trong những tạp chí khoa học uy tín nhất thế giới, Cell, xuất hiện một bức ảnh nổi bật của một con ruồi với gen toll bị bất hoạt, bị nấm phủ mờ xung quanh.

Vào tháng 6 năm 1992, trước khi khám phá này được thực hiện, Hoffmann đã đi đến Yale để gặp Janeway vì, theo Hoffmann nhớ lại, ông “không muốn sống cả đời với một ổ côn trùng”.⁵⁵ Các cuộc thảo luận đã dẫn đến một chương trình nghiên cứu chung để so sánh sự miễn dịch ở côn trùng, chuột và người, và vào năm 1993, Hoffmann tổ chức (có lẽ là) cuộc họp đầu tiên trên thế giới bàn về miễn dịch bẩm sinh, được tổ chức tại Versailles.⁵⁶ Vào mùa xuân năm 1996, tại một cuộc họp tiếp theo ở Gloucester, Massachusetts, Hoffmann lần đầu tiên nói với Janeway và Medzhitov về khám phá của nhóm mình: rằng gen toll rất quan trọng trong khả năng phòng thủ của côn trùng chống lại nấm. Janeway và Medzhitov đã rất thích thú.

Trình tự chính xác của các sự kiện tiếp theo có sự sai khác tùy theo ai là người kể chuyện. Medzhitov nói rằng ông đã làm việc trên một gen người tương tự như toll trong một thời gian, trong khi những người khác cho rằng những khám phá ở côn trùng đã dẫn dắt ông và Janeway tìm kiếm thứ gì đó tương tự ở người sau đó.⁵⁷ Hoặc theo cách khác, Medzhitov, đang làm việc trong phòng

thí nghiệm của Janeway, đã đẩy mạnh nghiên cứu trên gen người tương tự như gen toll ở côn trùng và điều quan trọng là ông nhận thấy nó có thể kích hoạt các gen khác (đặc biệt các yếu tố phiên mã NF-kappa-B) có liên quan đến các đáp ứng miễn dịch.⁵⁸ Tóm lại, hàm ý của những khám phá này là rất sâu sắc: chúng đã cho thấy rằng các dạng sống khác nhau như côn trùng và con người chia sẻ một di sản di truyền để chống lại bệnh tật. Các nhóm nghiên cứu khác sau đó đã phát hiện ra nhiều gen hơn, ở chuột cũng như con người, giống như gen toll ở côn trùng.⁵⁹ Chúng được gọi chung là các gen thụ thể giống như toll (toll-like receptor - TLR) – được đặt tên như một tập hợp các gen trong đó mỗi gen mã hóa cho một protein thụ thể tương tự như gen toll ở côn trùng – và có mười gen như vậy ở người. Khi công việc tiến triển, mỗi gen đã được gán cho một con số. Gen toll ở người được Medzhitov nghiên cứu đầu tiên giờ đây được gọi là TLR4. Các thí nghiệm với những con chuột đột biến cho thấy những gen toll khác nhau này là rất cần thiết cho đáp ứng miễn dịch đối với tất cả các loại vi khuẩn và virus. Mặc dù vậy, trong khi rõ ràng gen toll bằng cách nào đó có vai trò quan trọng trong miễn dịch, không ai thực sự biết được chúng hoạt động như thế nào. Cho đến ngày 5 tháng 9 năm 1998.

Bruce Beutler, sinh ra ở Chicago và đang làm việc tại Trung tâm Y tế Tây nam thuộc Đại học Texas ở Dallas, đã dành năm năm trước đó cho một điều ám ảnh: tìm ra gen nào quan trọng cho một đáp ứng miễn dịch xảy ra ở những con chuột đã được tiếp xúc với lipopolysaccharide, hoặc LPS – hợp chất thường được tìm thấy trong lớp vỏ ngoài của vi khuẩn, cũng là một chất bổ trợ cực mạnh. Vấn đề này được xem là quan trọng vì gen liên quan sẽ có khả năng đưa ra manh mối lớn về cách thức phân tử từ vi khuẩn này được nhận biết bởi hệ miễn dịch, vì vậy Beutler đã chạy đua với phòng thí nghiệm khác để xác định nó. Ông sống, thở và mơ về vấn đề này.⁶⁰ Ông so sánh nó như việc tìm kiếm một đồng xu bị mất trong phòng khách; hết sức bức bối, vì không bao giờ biết khi nào nó thực sự sẽ xuất hiện.

Đó là năm 1998, một khởi đầu không được tốt với Beutler. Vào tháng 4, ông nhận được tin rằng nguồn tài trợ cho nghiên cứu bị kết thúc sớm vì ông đã loay hoay quá lâu với vấn đề này. Và ở nhà, Beutler ly thân với vợ là Barbara, bắt đầu một quá trình ly hôn mòn mỏi tại phiên tòa có sự tham gia của bồi thẩm đoàn, cuối cùng dẫn đến quyền nuôi con chung ba người con trai của họ. Beutler nhớ lại, “Thời gian khó khăn ở nhà trùng với giai đoạn khó khăn nhất của công việc [liên quan đến di truyền học].”⁶¹ Bên cạnh việc dẫn dắt nhóm nghiên cứu, Beutler đã tự mình phân tích

dữ liệu thí nghiệm thu được, tự viết chương trình máy tính để thúc đẩy quá trình này.⁶² Buổi tối ngày 5 tháng 9, ông Trần ngập niềm vui khi một phân tích trên màn hình máy tính chỉ ra gen quan trọng để phát hiện phân tử LPS của vi khuẩn ở chuột rất giống với gen toll ở côn trùng của Hoffmann và gen ở người của Medzhitov, TLR4.

Cuối cùng, các mảnh đã ghép lại với nhau để tiết lộ bức tranh lớn: gen TLR4 mã hóa cho một phân tử protein có khả năng liên kết với một thành phần ở thành ngoài của vi khuẩn (LPS). Nói cách khác, gen TLR4 mã hóa cho một thụ thể nhận dạng mẫu, chính là loại phân tử mà Janeway đã dự đoán tồn tại – một trong những con mắt của hệ miễn dịch, như Beutler diễn đạt – các protein thụ thể này nhô ra từ bề mặt của tế bào miễn dịch giúp chúng có khả năng gắn vào vi khuẩn. Khi TLR4 gắn vào phân tử LPS của vi khuẩn, sẽ báo hiệu cho tế bào miễn dịch rằng có một cái gì đó trong cơ thể cần một đáp ứng miễn dịch. Beutler nói rằng ông đã không thực sự được truyền cảm hứng trực tiếp từ ý tưởng trước đó của Janeway; ông tiếp cận vấn đề từ một góc nhìn khác, nghĩ rằng gen cho phép hệ miễn dịch phản ứng với vi khuẩn có tầm quan trọng rõ ràng và có khả năng mã hóa một protein thụ thể ở bề mặt tế bào miễn dịch.⁶³ Bên cạnh đó, Beutler nghĩ rằng thời của những nhà tư tưởng vĩ đại đưa sinh học tiến về phía trước đã qua từ lâu – bây giờ là lúc các quan sát thúc đẩy quá trình.⁶⁴

Người đầu tiên Beutler gọi điện báo tin về phát hiện này là cha ông – hình mẫu của ông – vốn là một nhà khoa học lỗi lạc và là người luôn nhấn mạnh vào những điều quan trọng hơn là giải quyết các chi tiết vụn vặt.⁶⁵ Mặc dù cha ông đã liên tục đưa ra các thách thức để con trai mình trở nên xuất sắc, lần này ông “hơi bối rối” về thông tin vừa nhận được từ con mình.⁶⁶ Sau đó Beutler gọi điện cho các đồng nghiệp lâu năm của ông – một kiểu gia đình khác – và họ thực sự phấn khích. Tiếp theo, Beutler cũng gọi điện cho cơ quan tài trợ của ông nhưng họ trả lời rằng quyết định của họ đã được đưa ra đầu năm đó, việc chấm dứt hỗ trợ cho nghiên cứu của ông, là không thể thay đổi.⁶⁷

Phát hiện của Beutler đã được xuất bản vào tháng 12 năm 1998.⁶⁸

Các nhóm khác cũng đã cán đích – đi đến kết luận giống như Beutler với các loại thử nghiệm khác – nhưng Beutler mới là người chiến thắng cuộc đua.⁶⁹ Một nhóm – nhóm nghiên cứu của Danielle Malo ở Montreal – báo cáo rằng có phát hiện tương tự khoảng ba tháng sau Beutler.⁷⁰ Bài báo của họ đã không đề cập đến báo cáo trước đó của Beutler, nhưng ông đã yêu cầu họ làm

như vậy trong bản sửa chữa tiếp sau của bài báo, cũng để làm rõ rằng Beutler đã trình bày khám phá tại một hội nghị khoa học sớm hơn. Các nhà nghiên cứu ở Nhật Bản cũng đã báo cáo phát hiện này vài tháng sau Malo.⁷¹ Mười ba năm sau, vào ngày 3 tháng 10 năm 2011, Beutler nhìn vào điện thoại của ông và thấy một email với dòng tiêu đề “Giải thưởng Nobel”. Dòng thư hiện lên: “Kính gửi tiến sĩ Beutler, tôi có tin tốt cho ông. Hội đồng giải thưởng Nobel đã quyết định trao cho ông giải thưởng Nobel Y sinh của năm 2011... Xin chúc mừng!” Hơi chút hoài nghi về tin tức này, ông mở laptop ra để kiểm tra và thấy trên Google News xác nhận sự thật đó.⁷²

Ông chia sẻ giải thưởng này với Hoffmann, cũng như nhà miễn dịch học người Canada, Ralph Steinman, người mà công trình của ông sẽ được chúng tôi đề cập trong chương tiếp theo. Nhiều nhà khoa học đồng ý rằng những cá nhân này và những khám phá khoa học mà họ đã thực hiện xứng đáng nhận giải thưởng Nobel. Nhưng một tháng sau khi công bố giải thưởng, hai mươi bốn nhà miễn dịch học nổi tiếng đã có những động thái chưa từng có là gửi một lá thư đến tạp chí khoa học hàng đầu thế giới Nature nói rằng Ủy ban Nobel “cũng nên ghi nhận sự đóng góp lớn lao” của Janeway và Medzhitov.⁷³

Đáng buồn thay, Janeway đã chết vào ngày 12 tháng 4 năm 2003 vì ung thư hạch bạch huyết, ở tuổi sáu mươi, và các quy tắc cho giải thưởng Nobel nói rằng nó không thể được trao tặng sau khi chủ nhân công trình nghiên cứu đã chết. Cáo phó của ông trên Nature nói rằng trong khi “hầu hết các nhà khoa học chỉ mơ ước được đóng góp cho sự dịch chuyển mô hình – cá nhân Janeway đã khởi xướng một mô hình.”⁷⁴ Janeway đã xuất bản hơn 300 bài báo khoa học và viết một cuốn sách giáo khoa hàng đầu về miễn dịch học. Bill Paul, một nhà miễn dịch học nổi tiếng làm việc tại Viện Y tế Quốc gia, Bethesda, đã viết vào năm 2014 rằng Janeway gần như chắc chắn đã giành được giải thưởng Nobel nếu ông không mất sớm.⁷⁵ Tuy nhiên, người học trò Medzhitov của ông đủ điều kiện nhận giải thưởng Nobel – và thực sự là ngay trước thông báo giải thưởng Nobel ông đã chia sẻ một giải thưởng uy tín khác, giải thưởng Shaw năm 2011, với Hoffmann và Beutler – nhưng một quy tắc khác cho giải Nobel Y sinh là nó chỉ có thể được trao cho tối đa ba nhà khoa học và Medzhitov đã bị loại. Ủy ban Nobel chắc chắn đã thảo luận về công việc của Medzhitov, nhưng hồ sơ của các cuộc họp này được giữ bí mật trong năm mươi năm. Chúng ta có thể tìm hiểu thêm về suy nghĩ của họ vào năm 2061.

Không phải lúc nào các nhà khoa học cũng sẽ chúc mừng giải

thưởng của những người khác trong lĩnh vực nghiên cứu; họ không hòa thuận với nhau. Có một sự cạnh tranh quyết liệt giữa nhóm của Beutler và Janeway trong việc phát hiện ra khả năng của TLR4 để “nhận diện” vi khuẩn. Medzhitov nói rằng ông đã thực hiện cùng khám phá đó trong phòng thí nghiệm của Janeway cùng thời gian với Beutler, trong khi Beutler nói rằng ông đã cán đích đầu tiên và vào thời điểm đó, công việc của Medzhitov chưa hoàn thành. Cho đến nay, Medzhitov luôn từ chối tham dự bất kỳ hội thảo khoa học nào mà Beutler hoặc Hoffmann cũng được mời.⁷⁶

Một sự phức tạp khác với giải thưởng Nobel đến vào tháng 12 năm 2011, khi Lemaitre, người thực hiện các thí nghiệm quan trọng trong phòng thí nghiệm của Hoffmann năm 1993–1995, lập một trang web đặc biệt để tuyên bố rằng ông thấy bị coi thường khi nghe thông báo về giải thưởng Nobel vì ông mới là người thực sự làm thí nghiệm mà nhờ đó Hoffmann đã được tôn vinh. Trái lại, Hoffmann nói rằng chìa khóa thành công trong phòng thí nghiệm của ông là xây dựng một nhóm những người có chuyên môn và kinh nghiệm khác nhau, nhiều người trong số họ đã tham gia vào công việc dẫn đến việc khám phá ra rằng gen toll ở côn trùng là rất quan trọng trong việc kháng nấm.⁷⁷ Năm 2012, tám nhà miễn dịch học nổi tiếng đã công bố một lá thư ủng hộ Hoffmann, nói rằng ông ấy “đã chu toàn trong việc phân chia công trạng và hỗ trợ đồng nghiệp trong thời gian họ làm việc ở phòng thí nghiệm của ông và trong sự nghiệp tương lai độc lập của họ”.⁷⁸ Sau đó, vào tháng 4 năm 2016, Lemaitre tự xuất bản một cuốn sách, *Tiểu luận về khoa học và chứng ái kỷ*, với ý tưởng rằng “chứng ái kỷ là một đặc điểm thuận lợi để thành công trong khoa học”.⁷⁹ Những cuộc đụng độ kiểu này không phải là hiếm trong khoa học bởi vì rất khó để tách bạch chính xác tác động của mỗi cá nhân đã đóng góp cho một khám phá và không ai làm việc hoàn toàn độc lập.

Tuy nhiên, không thể phủ nhận những khám phá này xứng đáng với sự ca ngợi cao nhất. Khoảnh khắc bước ngoặt này trong sự hiểu biết của chúng ta về cơ thể con người đã dẫn đến hơn 30.000 bài báo khoa học được công bố về các thụ thể giống như toll trong hệ miễn dịch với chi tiết ngày càng tăng. Bước ngay tiếp theo là tìm ra loại mầm bệnh nào mỗi thụ thể được đánh số có thể nhận diện. Trong khi TLR4 gắn vào một phân tử trong thành ngoài của vi khuẩn (LPS), TLR 5 và 10 gắn vào các phân tử được tìm thấy trong ký sinh trùng, TLR 3, 7 và 8 phát hiện một số loại virus, và cứ thế. Nhiều nghiên cứu theo sau cũng tiết lộ rằng các thụ thể giống như toll chỉ là một loại thụ thể nhận dạng mẫu; có nhiều loại khác với những cái tên rườm rà như các thụ thể oligome hóa

nucleotide, các thụ thể lectin loại C và các thụ thể giống gen cảm ứng retinoic acid-1 (RIG-1).

Không chỉ mỗi thụ thể nhận dạng mẫu có thể phát hiện một loại mầm bệnh khác nhau, mỗi loại cũng được định vị khác nhau trong cơ thể – phân bố chiến lược ở một nơi mà mầm bệnh có thể được tìm thấy. Chẳng hạn, TLR4 nằm trên bề mặt của nhiều tế bào bạch cầu, để tìm vi khuẩn bao gồm *E. coli* và *salmonella*. Trong khi đó, một thụ thể nhận dạng mẫu khác, RIG-1, được định vị bên trong các tế bào để tìm kiếm các dấu hiệu nhận biết của một loại virus xâm nhập, chẳng hạn như cúm. Một thụ thể quan trọng trong việc phát hiện các loại nấm như *Candida albicans*, chịu trách nhiệm về bệnh tưa miệng, vươn ra từ bề mặt của các tế bào miễn dịch rất thạo trong việc bao bọc và tiêu diệt nấm. Một trong các nhóm nghiên cứu những chi tiết này được dẫn dắt bởi Shizuo Akira tại Đại học Osaka, Nhật Bản; “một người ít nói nhưng công bố nhiều”.⁸⁰ Trước những khám phá này, khả năng miễn dịch bẩm sinh chỉ đơn thuần được xem là một cách phòng thủ mơ hồ, Chẳng hạn, giống như cách mà da có thể được coi là rào cản đơn giản chống lại tất cả các loại mầm bệnh xâm nhập vào cơ thể. Nhưng khi vô số các thụ thể nhận dạng mẫu đã được phát hiện – mỗi loại được trang bị để phát hiện các loại mầm bệnh cụ thể và kích hoạt phản ứng phù hợp với mối đe dọa – rõ ràng là hệ miễn dịch bẩm sinh phức tạp hơn nhiều so với sự mơ hồ tưởng trước đây. Hệ miễn dịch bẩm sinh không chỉ phát hiện sự hiện diện của mầm bệnh mà còn có thể nhận ra loại mầm bệnh hiện diện và chỉ đạo đáp ứng miễn dịch phù hợp.

Trong số 1,5 triệu loài được biết đến trên Trái đất, gần 98% là động vật không xương sống và chúng sống sót qua bệnh tật chỉ bằng kiểu phòng thủ này. Nghĩa là hệ miễn dịch của chúng chỉ sử dụng các thụ thể gắn vào dấu hiệu nhận biết của mầm bệnh. Đối với chúng ta, đây chỉ là một trong những cách mà cơ thể người phát hiện ra bệnh tật. Hệ thống (hoặc hệ thống con) được phát hiện ở đây – miễn dịch bẩm sinh – tạo thành tuyến phòng thủ đầu tiên của chúng ta, một phản ứng ngay lập tức với sự hiện diện của mầm bệnh.⁸¹ Nhiễm nấm cơ hội hoặc vi khuẩn xâm nhập vào vết cắt hoặc vết thương thường được xử lý nhanh chóng bởi hệ miễn dịch bẩm sinh của chúng ta. Chỉ đến khi đáp ứng miễn dịch bẩm sinh của chúng ta không thể hoàn toàn ứng phó với sự nhiễm trùng thì đáp ứng miễn dịch thích ứng – hành động của các tế bào T và tế bào B – mới trở nên quan trọng, một vài ngày sau khi cơ thể đã bị viêm nhiễm. Nhiễm trùng được giải quyết trong vòng hai hoặc ba ngày thường là do mầm bệnh được phát hiện bởi các thụ thể nhận dạng mẫu và các phản ứng thích hợp mà chúng kích

hoạt. Trên thực tế, ước tính – mặc dù khó tính toán những điều như vậy – khoảng 95% hệ phòng thủ chống lại mầm bệnh của chúng ta thuộc về miễn dịch bẩm sinh.⁸² Kể từ khi Jenner bắt đầu chủng ngừa cho cậu bé tám tuổi chống lại bệnh đậu mùa cách đây 220 năm, chúng ta đã tìm hiểu về miễn dịch, tuy nhiên, cho đến năm 1989, loài người chỉ mới nghiên cứu được một phần – có thể chỉ khoảng 5% – những gì tạo nên hệ phòng thủ miễn dịch của chúng ta.

Lúc đầu, những người tiên phong về miễn dịch bẩm sinh đã không nghĩ tới các ứng dụng y học có thể có từ những khám phá của họ; họ chỉ cố gắng giải câu đố về cách hệ miễn dịch hoạt động. Theo Hoffmann thì cần nhấn mạnh rằng công cuộc nghiên cứu này được thúc đẩy bằng sự tò mò; ông tán thành quan điểm của Louis Pasteur rằng “không có những thứ như khoa học ứng dụng, chỉ có những ứng dụng của khoa học”.⁸³ Thật vậy, có rất nhiều ví dụ về những tiến bộ y khoa lớn lao đến từ những lĩnh vực bị quên lãng. Một trong những ví dụ điển hình là tia X. Như nhà vũ trụ học Martin Rees đã nói: Một đề xuất nghiên cứu để làm cho da thịt trở nên trong suốt sẽ không được tài trợ, và thậm chí nếu được, nghiên cứu này chắc chắn sẽ không dẫn đến tia X.”⁸⁴ Tuy nhiên, có thể nhanh chóng thấy rõ rằng có nhiều tiến bộ y học quan trọng xuất phát từ những khám phá về khả năng miễn dịch bẩm sinh; khám phá thích hợp nhất, trở lại nơi tất cả bắt đầu, là với viêm chủng.

Hiện vẫn chưa rõ làm thế nào muối nhôm có thể giúp vaccine hoạt động, mặc dù chúng đã được sử dụng thành công trên hàng trăm triệu người kể từ năm 1932.⁸⁵ Nhưng điều đã trở nên rõ ràng là các chất bổ trợ rất quan trọng bởi chúng kích hoạt nhánh bẩm sinh của hệ miễn dịch. Kết quả là, thay vì sử dụng muối nhôm, các chất bổ trợ có thể được thiết kế riêng để kích hoạt phản ứng bẩm sinh bằng cách sử dụng các phân tử đã được xác định là mục tiêu cụ thể của thụ thể nhận dạng mẫu. Kết quả là các công ty dược phẩm đã thay đổi quan điểm của họ về nghiên cứu vaccine từ một lĩnh vực có triển vọng tương đối thấp về lợi nhuận tài chính đến một lĩnh vực có thể sinh lợi. Điều này, cùng với nỗ lực của các tổ chức từ thiện như Bill và Melinda Gates Foundation – nơi tài trợ nghiên cứu về chất bổ trợ mới cho vaccine sốt rét – đã khiến miễn dịch bẩm sinh là một chủ đề luôn nóng hổi kể từ những khám phá tiên phong hồi thập niên 1990. Một thành công y học sớm là một phân tử, tương tự như LPS, được chấp thuận tại Mỹ vào năm 2009 để sử dụng trong vaccine chống lại virus u nhú ở người (human papilloma virus - HPV), gây ra ung thư cổ tử cung.⁸⁶ (Có khả năng – tôi chỉ đang suy đoán ở đây – rằng Ủy ban Nobel đã chờ đợi

những lợi ích y học này được rõ ràng trước khi trao giải thưởng về khả năng miễn dịch bẩm sinh, đôi khi phải chờ đợi quá lâu như Janeway. Dù sao đi nữa, thực tế là phải mất đến hai mươi năm để biến ý tưởng của Janeway thành bất kỳ ứng dụng y học nào, nêu bật một nguyên do về việc hầu hết các nghiên cứu dựa trên sự tò mò nhận được tài trợ từ chính phủ chứ không phải từ các quỹ thương mại.)

Các ứng dụng y khoa khác là khả thi. Beutler và những người khác nghĩ rằng trong tương lai gần có thể giúp các bệnh nhân bị bệnh tự miễn bằng các loại thuốc mới giúp ngăn chặn hoạt động của các thụ thể giống như toll.⁸⁷ Các chất ức chế thụ thể giống như toll cũng có thể giúp ngăn ngừa các vấn đề trong ghép tạng, cũng là kết quả của một đáp ứng miễn dịch không mong muốn; trong trường hợp này, hệ miễn dịch của bệnh nhân phản ứng chống lại nội tạng được cấy ghép.⁸⁸ Trong khi sự can thiệp y tế tác động lên hệ miễn dịch bẩm sinh của chúng ta vẫn đang được theo đuổi, những khám phá này mở ra một không gian mới, nơi những loại thuốc mới có thể hoạt động: làm thế nào các hệ thống con khác nhau – miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích ứng – kết nối với nhau. Đây là vấn đề tiếp theo để chúng ta tìm hiểu.

Tôi từng hỏi Medzhitov rằng liệu ông có cho rằng Janeway có nét đặc thù nào, thứ quan trọng trong khả năng dự đoán nhiều điều, từ nhiều năm trước những người khác.⁸⁹ Ông trả lời một cách tự tin rằng nhiều nhà khoa học có một ý tưởng lớn, mà họ gắn bó trong suốt sự nghiệp của họ. Tuy nhiên, Janeway, giống như những người sáng tạo, luôn có rất nhiều ý tưởng, và trên hết, ông không bao giờ sợ sai.

Chương 2

Tế bào báo động

BỘ NÃO CỦA CHÚNG TA tập trung vào các chuyển động hay thay đổi, và sự rung rinh của thứ gì đó có thể khiến bạn nhảy dựng. Chúng ta đã tiến hóa để phản ứng vậy do thà phản ứng thái quá với một chuyển động nhẹ trong gió còn hơn là bỏ qua một mối đe dọa thực sự. Nỗi sợ hãi nhất thời thì không có hại gì. Nhưng hệ miễn dịch của chúng ta thì phải cẩn thận hơn. Sức mạnh của nó không được phép giải phóng như một biện pháp phòng ngừa đơn thuần. Tế bào và mô khỏe mạnh dễ dàng bị các tế bào miễn dịch quá tích cực phá hủy – như chúng ta thấy trong các bệnh tự miễn như bệnh đa xơ cứng hay bệnh tiểu đường vị thành niên, cũng như trong các điều kiện như sốc nhiễm trùng.

Giống Charles Janeway, người đồng nghiệp đương thời, nhà miễn dịch học người Canada là Ralph Steinman cũng thắc mắc về cách đáp ứng miễn dịch khởi phát. Nhưng Steinman có cách suy nghĩ hơi khác về vấn đề này. Câu hỏi mà ông cảm thấy cần trả lời nhất là: làm thế nào để cơ thể quyết định có đáp ứng miễn dịch với mức độ thận trọng phù hợp? Đây là một câu hỏi quan trọng, bởi vì, ông nghĩ, nếu chúng ta biết hệ miễn dịch quyết định khi nào và làm thế nào là thích hợp để phản ứng, chúng ta sẽ biết cách điều hòa miễn dịch và giải quyết các vấn đề xảy ra khi nó diễn ra không theo dự tính, như trong các bệnh tự miễn. Như tác giả Arthur Koestler đã viết trong *Đạo luật sáng tạo (The Act of Creation)*, “lịch sử của khám phá chất đầy những chuyển đi tới những miễn đất bất ngờ, và tới đúng nơi dự tính bằng những lối đi lạc”.¹ Quyết tâm giải quyết vấn đề quan trọng về cách hệ miễn dịch làm việc này đã dẫn Steinman tới một khám phá khoa học vĩ đại: một loại tế bào mới.

Cha mẹ Steinman muốn ông học tôn giáo và tiếp quản công việc kinh doanh gia đình, một cửa hàng bán tất cả mọi thứ từ thiết bị

cho đến quân áo, nhưng Steinman lại yêu thích khoa học.² Vào thời điểm đó, các nhà khoa học chỉ mới biết cách phân lập các loại tế bào khác nhau từ máu hoặc mô. Lĩnh vực mới là phân tích cách một đáp ứng miễn dịch diễn ra bằng cách trộn lẫn các tổ hợp tế bào khác nhau trong một đĩa nuôi cấy và kiểm tra hành vi của chúng. Quyết tâm theo đuổi lĩnh vực này và được truyền cảm hứng từ một loạt các bài giảng về “miễn dịch học tế bào mới” - một phần trong chương trình đào tạo y khoa tại Bệnh viện Đa khoa Massachusetts, Boston, vào năm 1970 Steinman đã gia nhập phòng thí nghiệm của Zanvil Cohn, tại đại học Rockefeller, New York, nơi đã có tiếng tăm lẫy lừng trong nghiên cứu các tế bào miễn dịch.³

Trong vài năm đầu tiên, Steinman làm việc với hướng nghiên cứu chính của phòng thí nghiệm lúc đó - nghiên cứu cách thức các tế bào miễn dịch có thể bắt giữ các phân tử từ môi trường xung quanh⁴ - nhưng vào năm 1972, ông chuyển sự chú ý sang một vấn đề khác, hướng mà sau này đã được khẳng định là đặc biệt đáng làm: bí ẩn của trợ bào. Tại thời điểm đó, trợ bào là một ý tưởng chứ không phải là một tế bào thực sự, được phát minh để giải thích cho một quan sát khác khó giải thích: rằng khi các tế bào miễn dịch bị cô lập (đặc biệt tế bào T và tế bào B) được trộn lẫn với thứ có khả năng kích hoạt đáp ứng miễn dịch, thì không có hiện tượng gì xảy ra cả.⁵ Có lẽ một cái gì đó khác, cần thiết phải có mặt để các tế bào miễn dịch này phản ứng, nhưng không ai biết nó là cái gì hay tại sao. “Trợ bào” là tên được sử dụng để chỉ bất cứ thứ gì có thể đó.

Người ta đã biết rằng các đáp ứng miễn dịch xảy ra phổ biến trong lá lách. Sử dụng tế bào T và tế bào B phân lập từ lá lách của chuột, Steinman thấy hiện tượng giống như những người trước ông đã phát hiện rằng không thể bắt đầu một đáp ứng miễn dịch trong một đĩa nuôi cấy mà không cần thêm các “trợ bào”, và trên thực tế, điều này có nghĩa là thêm bất cứ điều gì từ lá lách. Vì vậy, Steinman quyết định xem xét kỹ mọi thứ từ lá lách chưa được tìm ra. Trong đồng hỗn độn của các tế bào trải ra bên dưới ống kính hiển vi, một số tế bào đã thu hút chú ý của ông do chúng có hình sao và hình mũi nhọn. Với nhiều phần nhô ra từ cơ thể chính như những nhánh từ một cái cây, các tế bào này trông khá khác biệt so với các tế bào hình quả trứng chiền được vẽ trong sách giáo khoa ở trường học. Trên thực tế, chúng khác với bất cứ thứ gì Steinman từng thấy trước đó.

Mặc dù lúc đó ông không biết, nhưng những tế bào như thế này thực tế đã được quan sát thấy trước đây - hơn một trăm năm

trước, vào năm 1868 – bởi nhà sinh vật học người Đức là Paul Langerhans. Ở tuổi hai mươi mốt tại thời điểm đó, Langerhans nhìn thấy các tế bào sao trên da. Ông tin chúng là các tế bào thần kinh vì hình dạng bất thường của chúng và đã xuất bản một bài báo mô tả chúng – “Về các tế bào thần kinh trên da người” – khi còn là sinh viên đại học.⁶ Khi Steinman nhìn những tế bào lạ di chuyển, ông thấy rằng chúng có thể, theo cách nói của ông, “mô phỏng một loạt các hình thức phân nhánh, và liên tục mở rộng và co lại nhiều quy trình tế bào rất đẹp”.⁷ Ông chưa bao giờ thấy các tế bào di chuyển như vậy. Hoặc không ai khác đã nhìn thấy những tế bào này di chuyển trước đó, hoặc nếu có, chúng đã không nhận được sự quan tâm thích đáng. Đó không chính xác là một khoảnh khắc khám phá bởi vì Steinman không có cảm nhận gì về khoảnh khắc này hay hình dạng khác thường của tế bào có nghĩa là gì. Đó có vẻ như là một khoảnh khắc “ồ, thật kỳ lạ” nhiều hơn, nhưng Steinman có linh cảm rằng những tế bào này rất quan trọng.

Một khám phá khoa học như thế này, được thực hiện bằng cách chỉ xem các tế bào trên kính hiển vi, không diễn ra đơn giản như tưởng tượng. Một trong những lý do khiến nó rất khó khăn đã được minh họa bởi hai nhà tâm lý học ở Harvard, Christopher Chabris và Daniel Simons, họ đã yêu cầu các tình nguyện viên xem một video về sáu cầu thủ bóng rổ – ba người mặc áo phông trắng và ba người mặc áo phông màu đen – đi xung quanh và chuyền bóng cho nhau. Chabris và Simons yêu cầu người xem đếm số lần bóng được chuyền giữa hai cầu thủ đều mặc áo phông trắng, điều này cần một chút tập trung.⁸ Nửa chừng video, bạn có thể tự xem online,⁹ một người phụ nữ trong trang phục khi đột bước vào khung hình, đứng giữa những người chơi, tự đắm vào ngực trực diện với máy quay, rồi biến mất. Sau đó, người xem được hỏi liệu họ có nhận thấy gì bất thường không. Mặc dù thiết bị theo dõi mắt cho thấy tất cả những người xem đã nhìn thẳng vào con khi đột trong một quãng thời gian như nhau, chỉ một nửa số người trong số đó chú ý đến nó. Hiện tượng “mù vô thức” này thậm chí còn tệ hơn khi thử nghiệm trên một nhóm của các chuyên gia X quang, khi họ được yêu cầu xem qua phim chụp cắt lớp vi tính (CT) của phổi để tìm kiếm các nốt, xuất hiện như những vòng tròn trắng sáng. Trong khi một số phim chụp có cả hình ảnh một con khi đột lớn gấp bốn mươi tám lần các nốt mà các chuyên gia đã được yêu cầu – và được đào tạo – để phát hiện, 83% các bác sĩ X quang không trông thấy hình con khi đột mặc dù đã dán mắt vào nó.¹⁰

Những thí nghiệm này nhấn mạnh một sự thật quan trọng: chúng ta quan sát bằng não bộ thay vì bằng mắt. Não của chúng

ta sàng lọc và diễn giải mọi thứ được các cơ quan cảm giác phát hiện, và kết quả là chúng ta thường chỉ thấy những gì mình đang tìm kiếm và không nhận thấy điều không định tìm – ngay cả khi nó là những thứ dễ thấy như một con khỉ đột đi giữa những người chơi bóng rổ. Để thấy những tế bào mới này, Steinman đã phải vượt qua xu hướng này của con người.

Có thể Steinman đã không có một ý tưởng rõ ràng về các trợ bào mà ông muốn kiểm tra, mà thực chất cách tiếp cận của ông chỉ là khám phá – và thí nghiệm về con khỉ đột vô hình cho thấy sẽ dễ dàng hơn để phát hiện ra một thứ gì đó mới nếu bạn không chủ định tìm kiếm một thứ cụ thể. Trong phòng tối, nhìn xuống thấu kính của kính hiển vi, không có nhiều thứ giữa bạn và các mảnh ghép của tự nhiên mà bạn đang kiểm tra. Trong không gian lẻ loi đó – các giác quan tập trung – có lẽ chúng ta trở nên cởi mở hơn với cái mới.

Nhưng mù vô thức không phải là rào cản duy nhất, hay thậm chí là mạnh mẽ nhất, có thể cản đường ông, mà còn một rào cản nữa nếu ông là một nhà khoa học kém cỏi. Điều gì sẽ xảy ra nếu một lời diễn giải nào đó khiến ông đơn giản là gạt đi những gì đã thấy. Ví dụ nổi tiếng là khi Galileo nhìn lên mặt trăng với chiếc kính viễn vọng mới được phát minh vào tháng 11 năm 1609 và thấy những mảng sáng và tối trên bề mặt mặt trăng, ông nhận ra bề mặt mặt trăng không nhẵn, như đã được giả định, mà có núi cao và thung lũng sâu – trong khi một nhà thiên văn học người Anh, William Lower, người đã sử dụng kính viễn vọng để ngắm mặt trăng chỉ vài tuần trước đó chỉ nhận xét rằng bề mặt của mặt trăng nhìn giống như chiếc bánh tráng miệng mà đầu bếp của ông ấy đã làm gần đây.¹¹ Steinman có thể đã cho rằng những tế bào kỳ lạ mà ông gặp phải là các biến thể của các tế bào đã biết hoặc các tế bào đó nhưng đã bị ảnh hưởng theo một số cách nhất định, như quá trình phân lập chúng. Chẳng hạn, cách di chuyển bất thường của các tế bào có thể liên quan đến phiên kính thủy tinh chứa chúng. (Phải mất khoảng ba thập niên trước khi có công nghệ để quan sát sự chuyển động của các tế bào bên trong một động vật sống.)¹² Như nhà khoa học phát hiện ra vitamin C, Albert Szent-Györgyi, đã nói rằng, mếu ở đây là “xem thứ mọi người khác đã xem, nhưng nghĩ điều chưa ai từng nghĩ”.¹³

Môi trường làm việc của Steinman cũng đã giúp đỡ ông rất nhiều. Người đứng đầu phòng thí nghiệm của ông, Zanvil Cohn, luôn hết sức ủng hộ. Nhà xuất bản Đại học Rockefeller điều hành tạp chí khoa học riêng của mình, *Journal of Experimental Medicine*, và nó có thể giúp Steinman xuất bản những khám phá ban đầu của

mình trong một tạp chí uy tín mà “cây nhà trồng được” như vậy. Nhưng quan trọng nhất là người tình cờ làm việc trong phòng thí nghiệm tầng trên. Trong tầng năm của tòa nhà, như chính Steinman đã viết “chắc chắn là sự tập trung cao độ nhất của các nhà sinh học tế bào làm việc cùng nhau trong một không gian liền kề”, và trong số đó kiểu gì cũng có George Palade.¹⁴

Được kể lại bởi một người đoạt giải Nobel khác, Günter Blobel, là nhà sinh vật học tế bào có ảnh hưởng nhất từ trước đến nay,¹⁵ Palade là người đã phát triển kỹ thuật để các nhà khoa học có thể nhìn vào các tế bào với một kính hiển vi điện tử, sử dụng các electron thay vì ánh sáng thường để phóng to các vật thể tốt hơn hàng ngàn lần so với kính hiển vi thông thường. Trên thực tế, hình ảnh đầu tiên của các tế bào được chụp bằng một kính hiển vi điện tử đã được công bố vào năm 1945 bởi một nhóm – Keith Porter, Albert Claude và Ernest Fullam – cũng tại đại học Rockefeller.¹⁶ Palade đã gia nhập nhóm này và sử dụng kính hiển vi điện tử để nghiên cứu ti thể, các ngăn bên trong các tế bào nơi các phản ứng hóa học tạo ra năng lượng cần cho một tế bào. Chẳng hạn, Palade sau đó phát hiện ra nơi các tế bào tạo ra các phân tử protein, cực kỳ quan trọng đối với sự hiểu biết của chúng ta về quá trình làm nền tảng cho phần lớn ngành công nghệ sinh học, sản xuất insulin... Những khám phá này, bắt đầu nhờ kính hiển vi, là một cuộc cách mạng bởi vì, như nhà sử học-nhà khoa học Carol Moberg viết: “Khi thế kỷ 20 bắt đầu... các nhà giải phẫu học, nhà mô học, nhà bệnh học, và các nhà hóa sinh thường tranh cãi về thực tế sự tồn tại của các thành phần trong một tế bào. Nhiều người đã xem tế bào như một túi enzyme chứa đầy nguyên sinh chất không có hình dạng và cấu trúc.”¹⁷

Đại học Rockefeller, vẫn là một tổ chức tương đối nhỏ, là trung tâm nổi tiếng quốc tế, nơi hiểu biết hiện đại của chúng ta về những gì diễn ra bên trong các tế bào bắt đầu.

Steinman đã sử dụng kính hiển vi điện tử của Palade, để nhìn vào bên trong tế bào hình gai nhọn. Điều quan trọng là, việc này đảm bảo rằng chúng thực sự khác biệt so với các loại tế bào miễn dịch khác. Chẳng hạn, chúng có nhiều tế bào chất, thứ chất lỏng đặc lấp đầy khoảng gian bào phía bên ngoài nhân của tế bào này, hơn các tế bào khác. Tự tin rằng chúng là cái mới, ông đã đấu tranh để đặt tên cho chúng. Quyết định một tên khoa học mới là đặc quyền hiếm có. Steinman xem xét đặt tên cho các tế bào này là claudiacytes theo tên vợ, mà như ông thường nói, không có tình yêu và sự ủng hộ của bà, ông không thể có được thành công trong nghiên cứu của mình.¹⁸ (Vẫn có sự nghiệp riêng trong lĩnh vực

bất động sản, bà đã làm hầu hết các công việc nuôi dạy con trai và con gái sinh đôi của họ trong khi Steinman thường xuyên vắng nhà.)¹⁹ Cuối cùng, Steinman quyết định lấy tên tế bào đuôi gai (*dendritic cell*) – xuất phát từ tiếng Hy Lạp *dendron* nghĩa là cây, dựa trên đặc trưng rõ ràng nhất của tế bào, nhiều phần nhô ra giống như nhánh cây phát ra từ cơ thể chính của nó.

Mặc dù các tế bào đuôi gai được tìm thấy trên khắp cơ thể – trong máu, da và gần như tất cả các cơ quan nội tạng của chúng ta – chúng không phổ biến ở những nơi đó. Vì vậy, bước tiếp theo trong nhiệm vụ bốn mươi năm của Steinman để tìm hiểu những tế bào này làm gì trong cơ thể là tìm cách phân lập chúng để nghiên cứu chi tiết. Đây không phải là một nhiệm vụ tầm thường – phải mất năm năm để ông tìm ra một quy trình hiệu quả – và một lần nữa, những đồng nghiệp ở tầng trên đóng một vai trò vô cùng quan trọng.

Trên tầng thứ bảy, một nhóm do Christian de Duve dẫn dắt đang phá vỡ các tế bào với chất tẩy rửa và các hóa chất khác để các bộ phận của chúng có thể được tách ra và phân tích. Họ làm việc này bằng cách sử dụng máy ly tâm – một dụng cụ quay các vật thể (trong trường hợp này, ống nghiệm chứa đầy mảnh tế bào đã được phân tách) xung quanh như máy giặt nhưng nhanh hơn nhiều, hàng trăm lần một giây.²⁰ Điều này xảy ra được là do các thành phần khác nhau của các tế bào có tỉ trọng khác nhau và các phần tế bào dày đặc hơn được kéo bởi lực ly tâm về phía dưới cùng của ống nghiệm, trong khi các phần nhẹ hơn lắng (hoặc “trầm tích”) gần phần trên. Sau đó dễ dàng để tách các mảnh của tế bào, cho phép chúng được nghiên cứu riêng biệt.

Sử dụng phương pháp này, nhóm de Duve đã có thể xác định một thế giới kỳ diệu của *các bào quan* – theo nghĩa đen, các cơ quan nhỏ – bên trong tế bào. Nhân là cơ quan lớn nhất của tế bào, tương đối dễ để phát hiện, nhưng de Duve phát hiện ra rằng nhiều ngăn nhỏ khác lấp đầy phần bên trong tế bào – những chiếc túi nhỏ, được bao bọc bởi màng, trong đó tách rời các phản ứng và quá trình. “Tôi đã lang thang qua các tế bào sống, nhưng với sự trợ giúp của máy ly tâm hơn là với kính hiển vi,” de Duve nói khi nhận giải Nobel với Palade năm 1974.²¹

Steinman đã áp dụng phương pháp của de Duve, và điều chỉnh máy ly tâm để tách các loại tế bào khác nhau thay vì các mảnh của tế bào. Những tế bào có mật độ tự nhiên khác nhau dễ dàng được tách ra sau vài phút quay trong máy ly tâm – Chẳng hạn, các tế bào hồng cầu rất khác với các tế bào miễn dịch và dễ dàng được

loại bỏ theo cách này. Nhưng để phân lập các tế bào đuôi gai, Steinman đã phải xây dựng một quy trình để làm cho chúng thành lắng đọng tách biệt với các tế bào miễn dịch khác, ngay cả với những tế bào có cùng tỉ trọng. Phải mất nhiều năm để tìm ra cách để làm điều này theo cách cơ bản là thử và sai. Cuối cùng, quy trình hiệu quả bao gồm nhiều bước. Trong bước tinh chế đầu tiên, các tế bào miễn dịch (bao gồm cả tế bào đuôi gai) sẽ nổi lên trên đỉnh của ống được quay trong máy ly tâm, trong khi các tế bào nhỏ hơn và đặc hơn chìm xuống phía dưới. Các tế bào miễn dịch sẽ được tách ra và để trên lam kính trong một giờ. Trên thực tế là các tế bào khác nhau về “độ bám dính”, tùy theo các loại phân tử protein bao phủ bề mặt của chúng, một số tế bào, bao gồm cả tế bào đuôi gai, sẽ bám vào lam kính trong thời gian này, cho phép rửa trôi các loại tế bào khác. Để qua đêm, các tế bào còn lại sẽ tự tách ra từ lam kính cho phép Steinman sử dụng chúng cho phản ứng làm vón cục các tế bào miễn dịch không phải là các tế bào đuôi gai xung quanh các tế bào hồng cầu. Sau đó là vòng ly tâm thứ hai trong đó các tế bào hồng cầu được loại đi, mang phần còn lại của các tế bào miễn dịch đi với chúng, để lại các tế bào đuôi gai.

Sự khó khăn của quy trình và thực tế là nó đòi hỏi bí quyết cụ thể – giống như việc bạn không thể dễ dàng học cách đi xe đạp chỉ bằng cách đọc về nó – có lẽ đã giúp Steinman về lâu dài: điều đó có nghĩa là chỉ một mình ông có các tế bào đuôi gai, không có nhiều cạnh tranh, trong ít nhất mười năm.²² Nhưng một lý do khác các nhà khoa học đã không vội vàng nghiên cứu các tế bào đuôi gai là vì nhiều người đã không tin rằng chúng là một loại tế bào mới. Hầu hết các nhà khoa học nghĩ rằng Steinman đã phân lập một loại tế bào đã được phát hiện – vào năm 1882 – bởi nhà động vật học người Ukraina Ilya (hoặc Elie) Metchnikoff; một khám phá đã mang lại cho ông giải Nobel năm 1908.²³

Tính khí thất thường nhưng được nhiều người coi là thiên tài đầy sáng tạo, Metchnikoff lập luận rằng “bệnh không phải là đặc quyền của con người” – động vật cũng bị bệnh – và vì vậy sẽ có nhiều thông tin khi xem những gì xảy ra ở động vật lúc chúng gặp nguy hiểm.²⁴ Trong số nhiều loài, ông đã nghiên cứu ấu trùng sao biển – loài đủ trong suốt để quan sát được khi còn sống dưới kính hiển vi. Trong một phòng thí nghiệm tư nhân ở Sicily, ông đã theo dõi những gì đã xảy ra với ấu trùng sao biển khi ông đâm thủng chúng bằng một mảnh võ sắc nhọn. (Truyền thuyết kể rằng ông ta đã đâm chúng bằng một chiếc gai hoa hồng.) Những gì Metchnikoff thấy đã dẫn đến một cách suy nghĩ hoàn toàn mới về miễn dịch: ông thấy rằng một số tế bào sao biển đã di chuyển về phía vết thương.

Có lẽ một phần vì gần đây ông đã học được từ một khóa học trong bệnh lý học rằng mầm bệnh đôi khi được tìm thấy bên trong các tế bào bạch cầu, Metchnikoff có ý tưởng rằng các tế bào đang di chuyển đến vị trí thương tổn cụ thể để bắt giữ – hoặc ăn – các vi sinh vật gây bệnh có thể xâm nhập vào vết thương.²⁵ “Điều này khiến tôi chú ý,” Metchnikoff cho hay, theo tiểu sử mà vợ ông xuất bản sau khi ông chết, “rằng các tế bào tương tự có thể bảo vệ sinh vật chống lại kẻ xâm nhập... Tôi cảm thấy rất phấn khích đến nỗi tôi bắt đầu rải bước khắp phòng và thậm chí đi đến bờ biển để tập trung suy nghĩ.”²⁶ Thay vì suy nghĩ về bệnh tật chỉ từ quan điểm của sinh vật bị ảnh hưởng, Metchnikoff nhận ra rằng căn bệnh đó, hoặc ít nhất là một số loại bệnh, liên quan đến hai loài bị nhốt trong trận chiến – một trận chiến, theo lời ông, “giữa mầm bệnh từ bên ngoài và các tế bào di động của chính sinh vật”.²⁷ Nói cách khác, ông đã phát hiện ra rằng một số tế bào có nhiệm vụ cụ thể là bảo vệ sinh vật chống lại bệnh tật: tế bào miễn dịch. Vào ngày 23 tháng 8 năm 1883, ông công khai tuyên bố rằng “động vật chống lại vi khuẩn bằng cách ăn và tiêu hóa chúng”.²⁸ Sau đó, với sự giúp đỡ của các đồng nghiệp, Metchnikoff đã đặt tên các tế bào ông đã phát hiện ra là *thực bào* (*phagocytes*) và công việc của chúng là tiêu hóa các vật thể có hại hay *quá trình thực bào* (*phagocytosis*), một từ Hy Lạp nghĩa là “quá trình ăn tế bào”.²⁹ Loại tế bào có khả năng ăn mầm bệnh tốt nhất được gọi là *đại thực bào*, “sinh vật ăn to lớn”.

Trên thực tế, các nhà khoa học đã báo cáo quá trình tương tự vài năm trước đó, và công trình của họ phần lớn đã bị bỏ qua trong lịch sử của ngành miễn dịch học.³⁰ Tuy nhiên, Metchnikoff đã nghiên cứu ý tưởng rằng các tế bào miễn dịch có thể bắt giữ mầm bệnh cụ thể một cách tinh tế; ông đã so sánh các tế bào từ các loài khác nhau, từ các cơ quan khác nhau, tại các nhiệt độ khác nhau, sử dụng các phẩm màu khác nhau, và xem những gì đã xảy ra với các loại vi khuẩn khác nhau. Ông thậm chí còn nghiên cứu các dẫn chất gây nghiện. Và một cách khiêm nhường, ông thừa nhận mình không phải là người đầu tiên khám phá ra quá trình. Sự nổi trội của ông là xứng đáng, phần lớn không phải vì ông phát hiện ra các tế bào miễn dịch trong một quãng thời gian ngắn, khi quan sát ấu trùng sao biển bị đâm bằng gai hoa hồng, mà vì đã quan sát phản ứng và hình thành một ý tưởng về những gì có thể xảy ra, sau đó ông đã kiên trì nỗ lực để tìm hiểu nó.

Tương tự như vậy, Steinman đã không nhận ra các tế bào đuôi gai vào thời điểm ông ấy nhìn thấy chúng dưới kính hiển vi. Khoảnh khắc này chỉ là sự khởi đầu – và một cách nhẹ nhàng mà nói rằng các nhà khoa học ban đầu đã hoài nghi về tuyên bố của Steinman.³¹ Một trong những sinh viên của Steinman, nhớ lại

phản ứng khi ông nói về các tế bào đuôi gai tại một hội nghị quốc tế chỉ đơn giản là “sỉ nhục”.³²

Hầu hết các nhà khoa học nghĩ rằng các tế bào ông phân lập được là đại thực bào vì những tế bào này cũng được biết là dính vào lam kính và nhiều hơn các tế bào đuôi gai. Để thuyết phục cộng đồng nhà khoa học, Steinman không chỉ đưa ra các bằng chứng quan trọng mà còn đi lại nhiều. Các chuyến bay đã trở nên rẻ hơn trong khoảng thời gian này và kết quả là các nhà khoa học không thể chỉ dựa vào các ấn phẩm để làm cho công trình của họ được chú ý; việc trực tiếp đi đến các hội nghị trở nên ngày càng quan trọng để nếu các ý tưởng được nghe và thảo luận. Kết quả là kỳ nghỉ của gia đình Steinman thường được tổ chức xung quanh các hội nghị miễn dịch.³³

Các thí nghiệm mà nhóm Steinman đã thực hiện vào đầu thập niên 1980 rất quan trọng trong việc thuyết phục cộng đồng rằng các tế bào đuôi gai là khác biệt. Một sinh viên trong phòng thí nghiệm Steinman, Michel Nussenzweig, đã so sánh khả năng phản ứng của các tế bào T khi có sự hiện diện của các tế bào miễn dịch khác và tìm thấy hiệu lực đặc biệt của các tế bào đuôi gai để kích hoạt phản ứng. Nói cách khác, công trình của Nussenzweig cung cấp bằng chứng mạnh mẽ rằng tế bào đuôi gai là những trợ bào bí ẩn.³⁴ Khi các công cụ và kiến thức phát triển để các loại tế bào miễn dịch có thể được nghiên cứu dễ dàng hơn, các thuốc thử để đánh dấu các tế bào đuôi gai khỏi các tế bào khác được tạo ra³⁵ và được sử dụng bởi phòng thí nghiệm của Steinman để chỉ ra rằng trên thực tế, các tế bào đuôi gai có thể kích thích đáp ứng miễn dịch tốt hơn ít nhất một trăm lần so với đại thực bào hoặc bất kỳ loại tế bào nào khác.³⁶ Năm 1982, một sinh viên khác ở trong phòng thí nghiệm của Steinman, Wesley van Voorhis, đã phát hiện ra các tế bào đuôi gai ở người – tất cả công việc trước đó đã được thực hiện trên các tế bào ở chuột – và cho thấy rằng những tế bào này cũng có tác dụng kích hoạt các đáp ứng miễn dịch.³⁷

Ngay cả khi phòng thí nghiệm của Steinman đã thuyết phục hầu hết các nhà khoa học rằng ông đã phát hiện ra một loại tế bào mới, những năm nỗ lực vẫn chưa đưa ông ấy đến một câu trả lời rõ ràng cho câu hỏi ban đầu của mình: làm thế nào cơ thể quyết định thực hiện một đáp ứng miễn dịch với *mức độ thận trọng phù hợp*? Steinman đã khám phá ra rằng các tế bào đuôi gai rất mạnh trong việc khởi phát một đáp ứng miễn dịch, nhưng ông không biết tại sao, làm thế nào hoặc điều này có nghĩa gì cho chức năng của toàn bộ hệ miễn dịch. Con đường để thực sự hiểu chức năng của các tế

bào đuôi gai chỉ mở ra khi Steinman và nhóm của ông phát hiện ra khả năng của các tế bào đuôi gai để kích hoạt đáp ứng miễn dịch có thể thay đổi.

Một trong những người có vai trò quan trọng trong việc phát hiện ra điều này là một bác sĩ da liễu tên là Gerold Schuler, người đã tham gia vào nhóm năm 1984.³⁸ Những người khác trong nhóm của Steinman đã tìm thấy rằng các tế bào đuôi gai phân lập từ da kích thích đáp ứng miễn dịch ít hiệu lực hơn nhiều so với các tế bào đuôi gai phân lập từ lá lách, nhưng không ai hiểu tại sao nó lại như vậy, hoặc nó có nghĩa là gì đối với cách thức các tế bào đuôi gai hoạt động trong cơ thể nói chung. Điều quan trọng là Schuler nhận thấy rằng khi các tế bào đuôi gai mới được phân lập từ da, chúng thực sự khá yếu tại thời điểm kích hoạt đáp ứng miễn dịch nhưng khi các tế bào này được nuôi cấy trong phòng thí nghiệm từ hai đến ba ngày, chúng trở nên mạnh mẽ.³⁹ Điều này có nghĩa là các tế bào đuôi gai tồn tại không chỉ ở một trạng thái; chúng tồn tại ở hai trạng thái, “bật” và “tắt”. Quá trình chuyển trạng thái sang “bật” được Steinman gọi là *sự trưởng thành*, dẫn đến hai trạng thái của các tế bào đuôi gai được gọi là *trưởng thành* và *chưa trưởng thành*.

Như cái tên gợi ý, các tế bào đuôi gai trưởng thành là những tế bào được “bật” để kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Các tế bào đuôi gai chưa trưởng thành là “tắt”, theo nghĩa là không thể kích hoạt một đáp ứng miễn dịch một cách hiệu quả, nhưng có một điều cũng trở nên rõ ràng đó là các tế bào đuôi gai chưa trưởng thành không có nghĩa rằng chúng không hoạt động. Chúng có nhiều thụ thể nhận dạng mẫu khác nhau trên bề mặt, các loại thụ thể Janeway dự đoán phải tồn tại, chẳng hạn như các thụ thể giống như toll, cũng như các thụ thể khác tạo cho chúng một khả năng bẩm sinh để cảm nhận sự hiện diện và bắt vi khuẩn, các phần tử virus và các mảnh của các tế bào chết từ môi trường xung quanh. Nói cách khác, các tế bào đuôi gai chưa trưởng thành rất giỏi trong quá trình thực bào, quá trình ăn. Do đó một hình ảnh của hai trạng thái của các tế bào đuôi gai xuất hiện, trong đó các tế bào đuôi gai chưa trưởng thành cảm nhận và bắt giữ các thành phần ngoại lai trong cơ thể một cách hiệu quả, trong khi các tế bào đuôi gai trưởng thành rất mạnh trong việc kích hoạt các tế bào miễn dịch khác phản ứng cùng. Mặc dù vậy, việc nhận biết hai trạng thái của tế bào đuôi gai, tự nó không làm rõ những gì đang xảy ra trong cơ thể; một khám phá khác là cần thiết để mọi thứ bắt đầu có ý nghĩa.

Vào cuối thập niên 1980 và đầu thập niên 1990, một công đồng

quốc tế lớn của các nhà khoa học tham gia nghiên cứu các tế bào đuôi gai, với Steinman là một nhà lãnh đạo không thể tranh cãi. Một loạt các hội nghị chuyên đề về chủ đề này bắt đầu vào năm 1990, tiếp tục đến ngày hôm nay, mang tất cả mọi người đến gặp nhau cứ mỗi hai năm.⁴⁰

Trước khi các cuộc họp này bắt đầu, nhiều kỹ thuật đã được phát triển ở các phòng thí nghiệm có khả năng đánh dấu vị trí của tế bào đuôi gai và xác định độc lập xem chúng chưa trưởng thành hay trưởng thành. Sử dụng các công cụ này, tế bào đuôi gai được phát hiện trong các cơ quan như da, phổi và ruột, cũng như trong lá lách và các hạch bạch huyết, các cơ quan nhỏ hình hạt đậu tìm thấy ở cổ, nách, sau đầu gối v.v..., được chứa đầy các tế bào miễn dịch. (Đây là thứ mà bạn có thể cảm thấy sưng ở cổ khi bạn bị bệnh do nhiễm trùng; thường được gọi là các tuyến, mặc dù về mặt kỹ thuật chúng không phải là vậy.) Khám phá quan trọng được thực hiện từ hướng nghiên cứu này là các tế bào đuôi gai trong các mô như da, phổi hoặc ruột được thấy là chưa trưởng thành – trong khi những tế bào trong lá lách hoặc hạch bạch huyết là trưởng thành.

Từ đây, câu chuyện về những gì các tế bào đuôi gai làm trong cơ thể cuối cùng đã được hình thành. Các tế bào đuôi gai chưa trưởng thành tuần tra hầu như tất cả các cơ quan và mô của chúng ta, nhưng đặc biệt là những nơi tiếp xúc với môi trường bên ngoài, chẳng hạn như da, dạ dày và phổi của chúng ta. Những tế bào đuôi gai chuyên phát hiện mầm bệnh, sử dụng vô số các thụ thể nhận dạng mẫu mà chúng mang theo. Khi tế bào đuôi gai chưa trưởng thành bắt gặp một mầm bệnh, nó bắt giữ và tiêu diệt mầm bệnh. Bằng cách làm như vậy, sau đó nó chuyển sang trạng thái khác: trưởng thành. Các tế bào đuôi gai trưởng thành đi thẳng đến một hạch bạch huyết gần đó hoặc lá lách, một kho chứa đầy các tế bào miễn dịch khác. Ở đó, trong các hạch bạch huyết, các tế bào miễn dịch khác được trình diện với những mảnh mầm bệnh mà các tế bào đuôi gai đã bắt giữ. Sau đó, loại tế bào miễn dịch phù hợp đối phó với vấn đề gặp phải đi ra từ các hạch bạch huyết đến vị trí rối loạn. Tất cả các hoạt động này xảy ra thông qua mạch máu và hệ bạch huyết, một hệ thống chuyên biệt của các ống hình ống, mỏng mang tế bào miễn dịch đến các hạch bạch huyết, thông qua chất dịch gọi là bạch huyết tương tự như máu nhưng thiếu hồng cầu. Các tế bào đuôi gai di chuyển đến một hạch bạch huyết thông qua các mạch bạch huyết, trong khi các tế bào T, chẳng hạn như, di chuyển từ một hạch bạch huyết vào các mô cơ thể thông qua mạch máu.

Rõ ràng, phản ứng của cơ thể đối với vết cắt hoặc vết thương là tuyệt vời và phức tạp. Đầu tiên, các tế bào miễn dịch di chuyển đến khu vực có vấn đề, gây đỏ và sưng: đây là đáp ứng miễn dịch bẩm sinh của chúng ta, tuyến phòng thủ đầu tiên trong đó các tế bào miễn dịch được cảnh báo về một vấn đề bởi vì chúng có các thụ thể ở bề mặt của chúng để phát hiện các phân tử từ virus, vi khuẩn, nấm hoặc các tế bào bị tổn thương. Nhưng cùng với phản ứng tức thời này, một sự phối hợp phức tạp của các tế bào miễn dịch được bắt đầu để có thể thiết lập một mức độ phản ứng khác, phù hợp với cấu tạo chính xác của mầm bệnh đã đi vào cơ thể: đây là đáp ứng miễn dịch thích ứng của chúng ta. Đáp ứng miễn dịch chính xác và kéo dài này bắt đầu khi các tế bào đuôi gai đến hạch bạch huyết và trình diện với các tế bào T ở đó các mẫu phân tử từ mầm bệnh mà chúng đã bắt giữ.

Hình dạng sao của tế bào đuôi gai, với nhiều phần lồi ra, có một mục đích rõ ràng ở đây; nó cho phép các tế bào đuôi gai kết nối đồng thời với nhiều tế bào T. Cần nhớ lại rằng các tế bào T có các thụ thể với các đầu có hình dạng ngẫu nhiên cho phép chúng khả năng gắn vào tất cả các loại phân tử khác.⁴¹ Hầu hết các tế bào T sẽ không có thụ thể với hình dạng phù hợp để dễ khớp với bất cứ thứ gì trên tế bào đuôi gai. Nhưng một vài tế bào T sẽ có thụ thể phù hợp để gắn vào một phân tử từ mầm bệnh nó đã bắt giữ. Vì các tế bào T có thụ thể có hình dạng thích hợp để nhận ra mầm bệnh, chúng là những tế bào phù hợp để tạo ra một đáp ứng miễn dịch được nhắm mục tiêu chính xác. Khi một tế bào T gặp một tế bào đuôi gai đã bắt giữ một mầm bệnh mà nó có thể nhận ra, tế bào T bắt đầu nhân lên.

Một tế bào T sẽ phân chia để tăng số lượng ít nhất một trăm hoặc một nghìn lần trong hạch bạch huyết. (Sự tăng lên của số lượng tế bào là lý do tại sao bạn thường có thể cảm thấy các hạch bạch huyết sưng lên trong cổ khi bạn bị nhiễm trùng.) Tế bào T sát thủ – “sát thủ” là tên khoa học chính thức của chúng, không đơn thuần là nỗ lực của tôi để thêm gia vị cho câu chuyện – di chuyển ra khỏi hạch bạch huyết đến vị trí có vấn đề, để tiêu diệt các tế bào bị bệnh (chẳng hạn như những tế bào bị nhiễm virus). Trong khi đó, các tế bào T khác, được gọi là tế bào T “hỗ trợ”, kích thích các tế bào miễn dịch khác hoạt động. Bây giờ chúng ta biết có các loại tế bào T hỗ trợ khác nhau. Chẳng hạn, một số tế bào được gọi là loại 1 giúp chống lại vi khuẩn, trong khi những tế bào khác, loại 2, kích thích một cuộc tấn công chống lại giun ký sinh.⁴² Chẳng hạn, tế bào T hỗ trợ loại 1 huy động các đại thực bào, những sinh vật ăn to lớn, để đối phó với vi khuẩn. Trái lại, tế bào loại 2 kích hoạt phản ứng “chảy mủ và quét dọn”, trong đó (mà không quá sinh

động) các tế bào ruột *chảy* chất nhầy và co thắt cơ trong ruột *quét dọn* giun ký sinh sống.⁴³

Hiện, những hiểu biết về cách tế bào T được kích hoạt chưa được đầy đủ, loại 1 hoặc loại 2 (và có những loại khác). Điều này vẫn còn ở ranh giới của kiến thức.⁴⁴ Một quá trình quan trọng là các tế bào đuôi gai kích hoạt một số loại tế bào T cụ thể theo loại tín hiệu trưởng thành mà chúng đã nhận được. Chẳng hạn, ký sinh trùng giun kích hoạt một loại trưởng thành khác của tế bào đuôi gai, so với vi khuẩn. Đặc biệt, điều này xảy ra bởi vì các thụ thể nhận dạng mẫu khác nhau trong kho chứa tế bào đuôi gai khác nhau gắn với các loại mầm bệnh khác nhau; một loại phát hiện vi khuẩn, một loại khác phát hiện virus, một loại khác phát hiện nấm, loại khác cho giun, v.v... Những thụ thể nhận dạng mẫu này định hướng cách thức tế bào đuôi gai trưởng thành – Chẳng hạn, thay đổi tổ hợp của các phân tử protein mà các tế bào đuôi gai trưởng thành hiển thị ở bề mặt của nó – và điều này sẽ kích hoạt phản ứng tế bào T đặc hiệu.

Nói tóm lại, các tế bào đuôi gai đảm nhiệm chức năng phát hiện vấn đề và kích hoạt đúng loại đáp ứng miễn dịch để đối phó với mỗi đe dọa. Nói một cách chính thống hơn, chúng kết nối đáp ứng miễn dịch *bẩm sinh* - phản ứng tức thì của cơ thể đối với mầm bệnh, với đáp ứng miễn dịch *thích ứng*, kéo dài và chính xác hơn, có liên quan đến tế bào T và tế bào B. Các tế bào khác trong cơ thể, bao gồm đại thực bào, cũng có thể làm điều này, nhưng *chỉ* khi cơ thể cần kích hoạt lại đáp ứng miễn dịch chống lại mầm bệnh đã gặp phải trước đó. Các tế bào đuôi gai là rất cần thiết để kích hoạt đáp ứng miễn dịch một cách chính xác trong lần đầu tiên một loại mầm bệnh cụ thể xâm nhập vào cơ thể.⁴⁵ Chúng là các tế bào bảo vệ của chúng ta.

Nếu câu chuyện kết thúc ở đây, các tế bào đuôi gai và nghiên cứu của Steinman sẽ là đủ để đảm bảo cho một sự chú ý rộng rãi. Nhưng đây mới là khởi đầu. Vai trò của các tế bào đuôi gai trong cơ thể hóa ra thú vị hơn – ít tuyến tính hơn nhiều – so với những thực nghiệm ban đầu khiến chúng ta tin tưởng.

*

“Sinh viên của tôi cho rằng khi các nhà văn đáng kính ngồi xuống để viết sách, họ biết khá nhiều về những gì sẽ xảy ra bởi vì họ đã phác thảo hầu hết cốt truyện, và đó là lý do tại sao sách của họ trở nên hấp dẫn và cuộc sống của họ lại thật dễ chịu và vui vẻ, lòng tự tôn của họ rất lớn, cảm giác tin tưởng và ngạc nhiên thật thà rất

nguyên vẹn. Thế đấy. Tôi không biết bất kỳ ai khờ vớ với mô tả này. Mọi người tôi biết đều xoay vòng vòng, than phiền và cố gắng nhích lên trong tuyệt vọng, để tìm một cốt truyện và cấu trúc đó có thể sử dụng được.”⁴⁶ Mô tả này của tác giả Anne Lamott về cách một tiểu thuyết gia tìm cốt truyện có thể được sử dụng tương tự để mô tả cách các nhà khoa học tìm ra những câu chuyện của họ.

Việc tìm kiếm hạt Higgs, giải trình tự bộ gen con người hay gửi tàu vũ trụ lên sao Hỏa đòi hỏi lượng rất lớn kế hoạch dài hạn và giấy tờ. Nhưng tìm hiểu những gì một loại tế bào mới làm trong cơ thể đòi hỏi một phương pháp tiếp cận rất khác. Loại nghiên cứu tiên phong này không phải là một khoa học chính xác. Ít nhất là tại thời điểm ban đầu, không có lý thuyết rõ ràng nào được xác nhận hay chối bỏ và không có tập đoàn quốc tế hay nhiều nhóm nghiên cứu đa ngành để phối hợp. Các tiến bộ diễn ra nhờ vào một vài cá nhân đi theo bản năng của họ. Ở đây, quá trình sáng tạo của một nghệ sĩ và một nhà khoa học có thể nhiều thứ giống nhau. Các nhà khoa học và các tác giả đều xoay vòng vòng, than phiền và dằn tuyệt vọng, trong việc tìm một cốt truyện có thể sử dụng được.

Steinman đã phát hiện ra các tế bào đuôi gai mà không có bất kỳ lý thuyết lớn nào để chỉ ra làm thế nào chúng có thể kích hoạt một đáp ứng miễn dịch; ông không có những định hình trước nào có thể dẫn dắt các thí nghiệm tiếp theo. Ông đã được đưa cho một quả bóng nhưng ông cần tự tìm hiểu xem trò chơi này là gì. Ông và nhóm của mình chỉ đơn giản là phải tìm ra những gì xảy ra nếu các tế bào đuôi gai được trộn lẫn với những tế bào này hay tế bào khác, trong những sự kết hợp khác nhau: liệu chúng có nhân lên, chết đi hoặc tiết ra phân tử protein này hay kia? Có là vấn đề không nếu chúng được ủ trong một giờ hay qua đêm? Liệu chúng có thay đổi hình dạng, đẩy hay hút, di chuyển nhanh hoặc chậm hơn, trở nên lớn hơn hay nhỏ đi, nhô ra nhiều hay ít hơn, bật hay tắt gen này hay gen kia?

Lúc đầu, tất cả các thí nghiệm đã đưa Steinman và những người khác đến nhận định rằng các tế bào đuôi gai rất quan trọng trong việc khởi phát một đáp ứng miễn dịch chính xác. Nhưng sau đó, trong các điều kiện và tình huống khác nhau được thử nghiệm, một số cho thấy điều hoàn toàn trái ngược cũng đúng; rằng sự hiện diện của các tế bào đuôi gai có thể *ngăn chặn* một đáp ứng miễn dịch. Đúng như Steinman nghĩ ông, trong trò chơi này hóa ra ông mới đang ở cấp độ một và không ai biết có bao nhiêu cấp độ nữa. Tuy nhiên, khi chúng ta biết một số thứ, sẽ luôn có nhiều thứ hơn nữa mà chúng ta không biết.

Trong một thí nghiệm có vẻ như mâu thuẫn với nghiên cứu trước đó, các tế bào đuôi gai đã tiếp xúc với các phân tử protein lạ với cơ thể, nhưng không phải tất cả đều là mầm bệnh. Theo cách này, chúng ta không mong đợi các tế bào đuôi gai sẽ kích hoạt đáp ứng miễn dịch: các thụ thể nhận dạng mẫu của chúng sẽ không phát hiện ra mầm bệnh và vì vậy các tế bào nên giữ nguyên ở trạng thái chưa trưởng thành. Thật vậy, những tế bào đuôi gai này không kích hoạt phản ứng trong các tế bào miễn dịch khác, nhưng một điều gì đó khác đã xảy ra. Các tế bào miễn dịch khác đã tiếp xúc với các đuôi gai này và đã bị làm cho không thể tham gia vào đáp ứng miễn dịch sau đó, ngay cả khi mầm bệnh thực sự có mặt. Nói cách khác, các tế bào đuôi gai này gây ra một trạng thái thờ ơ, hay bàng quan, ở các tế bào miễn dịch khác, làm cho chúng không phản ứng.

Điều khiến Steinman tiếp tục – như tất cả các nhà khoa học – khi mọi thứ có vẻ không hợp lý là niềm tin rằng tự nhiên là một khối gắn kết, rằng câu trả lời tồn tại. Chúng ta không bỏ cuộc, chúng ta xem xét kỹ lưỡng các chi tiết: hiểu làm thế nào các tế bào giống nhau bắt đầu một phản ứng lúc này nhưng dừng ở những thời điểm khác yêu cầu chúng ta hiểu cơ chế chính xác mà qua đó các tế bào đuôi gai tương tác với các tế bào miễn dịch khác. Cần nhớ lại rằng các tế bào đuôi gai bắt giữ mầm bệnh tại vị trí nhiễm trùng và sau đó, trong các hạch bạch huyết, trình diện cho các tế bào T các mẫu phân tử từ mầm bệnh. Bây giờ chúng ta biết rằng cách thức chúng làm điều này liên quan đến các protein được mã hóa bởi một số ít của các gen đặc biệt quan trọng: các gen phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex – MHC) hoặc, đơn giản hơn là, các gen tương thích của chúng ta.⁴⁷ Protein được mã hóa bởi các gen đặc biệt này nhô ra từ bề mặt của tế bào đuôi gai. Chúng gắn chặt vào các mẫu nhỏ của các phân tử protein khác từ bên trong tế bào đuôi gai, bao gồm các phân tử từ bất kỳ mầm bệnh đã bị bắt giữ, và đặt chúng lên để hiển thị ở bề mặt của tế bào đuôi gai. Các tế bào T kiểm tra các mẫu protein đưa lên để trình diện, tìm kiếm bất cứ thứ gì chưa có trong cơ thể trước đây.

Ngoài thực hiện chức năng quan trọng đó, các protein này đặc biệt bởi vì các gen mã hóa chúng – và do đó bản thân các protein – khác nhau giữa người này với người khác. Nhìn chung, tất cả chúng ta đều có cùng một bộ gen – 23.000 gen tạo nên bộ gen của con người – nhưng khoảng 1% bộ gen thay đổi giữa người này với người khác, chẳng hạn như các gen ảnh hưởng tóc, mắt hoặc màu da của chúng ta. Điều quan trọng là các gen thay đổi *nhều nhất* giữa người này với người khác không liên quan gì với vẻ bề ngoài

của chúng ta nhưng là một phần của hệ miễn dịch. Sự thay đổi trong các gen này làm cho các protein nhô ra từ các tế bào đuôi gai của chúng ta, trình diện các mẫu của những gì hiện có bên trong các tế bào đó, một hình dạng hơi khác biệt. Điều này có nghĩa là mỗi chúng ta trình diện một mẫu protein hơi khác nhau được tạo ra bên trong các tế bào đuôi gai của chúng ta. Đây là một lý do tại sao mỗi người chúng ta phản ứng hơi khác nhau khi phải đối mặt với bất kỳ nguồn nhiễm trùng cụ thể nào.

Theo tôi, điều đáng nói là không ai có bộ gen tốt hơn hoặc tệ hơn nói chung. Các biến thể tương quan với đáp ứng miễn dịch tốt hơn trung bình đối với nhiễm HIV cũng tương quan với sự gia tăng tính nhạy cảm với các bệnh tật khác, chẳng hạn như một bệnh tự miễn. Không có phân cấp trong hệ thống. Đối với tôi, sự đa dạng di truyền giữa loài là điều cần thiết cho khả năng của chúng ta để chống lại tất cả các loại nhiễm trùng tiềm năng, đó là một lý do mạnh mẽ và cơ bản để tôn vinh sự đa dạng của con người.⁴⁸

Chi tiết ở đây đã giúp chúng ta giải quyết bí ẩn của tế bào đuôi gai với khả năng cả trong kích hoạt lẫn ngăn chặn một phản ứng như sau: khi một tế bào T gắn vào một thứ gì đó – thứ chưa bao giờ có trong cơ thể trước đây, được trình diện trong một rãnh của protein gen tương thích – thì một mình điều này là không đủ để bắt đầu một đáp ứng miễn dịch. Tế bào T cần thêm bằng chứng cho thấy một đáp ứng miễn dịch là thích hợp. Về cơ bản, mỗi tế bào T yêu cầu hai dấu hiệu cho thấy có vấn đề xảy ra. Dấu hiệu đầu tiên – Tín hiệu Một là tên gọi chính thống – đến từ việc phát hiện một mẫu của một phân tử protein chưa bao giờ được thấy trong cơ thể bạn trước đây. Tín hiệu Hai đến từ những gì được gọi là *protein đồng kích thích*.⁴⁹ Protein đồng kích thích là protein được giữ bên trong tế bào đuôi gai được đưa ra bề mặt tế bào khi các thụ thể nhận dạng mẫu của tế bào đuôi gai gắn vào một mầm bệnh (và tế bào đuôi gai thay đổi từ trạng thái chưa trưởng thành đến trạng thái trưởng thành). Kết quả là, chúng có mặt ở mức độ cao chỉ trên bề mặt của các tế bào đuôi gai đã tiếp xúc với mầm bệnh,⁵⁰ cung cấp hiệu quả một đánh dấu phân tử để biểu thị rằng một tế bào đuôi gai cụ thể đã tiếp xúc với một mầm bệnh.⁵¹

Nói cách khác, tế bào đuôi gai sử dụng các thụ thể nhận dạng mẫu để phát hiện sự hiện diện của mầm bệnh, hoặc một dấu hiệu rõ ràng khác như các mảnh của một tế bào chết bị lây nhiễm, và sau đó tế bào đuôi gai trưởng thành (hoặc kích hoạt) rồi trình diện các mẫu của mầm bệnh đó cho các tế bào T. Các tế bào T có thụ thể với hình dạng phù hợp gắn vào thứ gì đó do tế bào đuôi gai đưa ra, là thứ không phải từ cơ thể, đòi hỏi sự hiện diện của một protein

đồng kích thích trên cùng một tế bào đuôi gai như một tín hiệu để biết nó từ một mầm bệnh, và rằng một phản ứng là cần thiết. Nếu một tế bào T gắn vào một cái gì đó được trình diện bởi một tế bào đuôi gai nhưng không thấy các protein đồng kích thích, nó biết rằng nó đang phản ứng chống lại một cái gì đó *không phải từ một mầm bệnh*. Đó có thể là một phân tử chưa từng xuất hiện trong cơ thể trước đây vì một số lý do khác; có lẽ đó là thực phẩm hoặc protein mới được tạo ra trong thời kỳ mang thai hoặc thời thanh niên. Trong tình huống này, tế bào T không chỉ hủy bỏ đáp ứng miễn dịch; nó chuyển sang trạng thái khác và trở thành một tế bào T *dung nạp*. Tế bào T này không thể gây ra đáp ứng miễn dịch tức thì, thậm chí là thời điểm sau đó. Theo cách này, các tế bào đuôi gai có sức mạnh để *bất hoạt* các tế bào T có khả năng tấn công các tế bào hoặc mô khỏe mạnh.

Các nhà khoa học nghiên cứu hệ miễn dịch thường cho rằng phần họ làm việc là phần quan trọng nhất của hệ thống. Quả thực, hệ thống rất phức tạp và phân lớp để các lập luận mạnh mẽ như nhau có thể được đưa ra rằng các tế bào T, hoặc các tế bào B, hoặc các đại thực bào, hoặc các thụ thể nhận dạng mẫu v.v... là đặc biệt quan trọng. Nhưng các tế bào đuôi gai thực sự có một vị trí đặc biệt trong hệ thống. Chúng có khả năng chuyển đổi hệ miễn dịch bật và tắt – cả hai để kiểm soát khả năng miễn dịch của chúng ta chống lại mầm bệnh và để ngăn chặn hệ miễn dịch của chúng ta tấn công các tế bào và mô khỏe mạnh. Khám phá hoạt động của các tế bào đuôi gai – một nỗ lực bắt đầu bởi Steinman, và sau đó liên quan đến hàng ngàn nhà khoa học khác – cuối cùng trả lời câu hỏi ban đầu của ông ấy là làm thế nào cơ thể phát động một đáp ứng miễn dịch một cách thận trọng: nó đòi hỏi nhiều hơn một tín hiệu trước khi làm như vậy.

*

Từ lúc bắt đầu, Steinman được thúc đẩy bởi niềm tin rằng nghiên cứu của mình có thể được sử dụng để thiết kế các phương pháp điều trị bệnh tốt hơn.⁵² Bởi vì các tế bào đuôi gai hoàn toàn cần thiết để bắt đầu một đáp ứng miễn dịch khi lần đầu tiên phát hiện ra mầm bệnh trong cơ thể, chúng là thành phần hỗ trợ tự nhiên một cách hiệu quả. Chúng ta vẫn không hiểu được chính xác làm thế nào các hóa chất như muối nhôm hoạt động như một chất hỗ trợ, nhưng có khả năng chúng tác động lên các tế bào đuôi gai, làm cho chúng chuyển từ trạng thái chưa trưởng thành sang trạng thái trưởng thành như thể một mầm bệnh thực sự đã có mặt.⁵³ Chắc chắn, Steinman cảm thấy chúng ta có thể sử dụng các tế bào đuôi gai để tạo ra các loại vaccine mới chống lại HIV, bệnh

lao hoặc ung thư.

Nhà khoa học Nhật Bản Kayo Inaba đã thực hiện một thí nghiệm ở phòng thí nghiệm của Steinman năm 1990 đã chỉ ra rằng một vaccine dựa trên tế bào đuôi gai có thể có tác dụng. Tại thời điểm đó, chắc chắn lĩnh vực này được chi phối bởi nam giới; theo lời của Inaba, “không có phụ nữ làm việc trong ngành miễn dịch học”, điều này làm bà sợ.⁵⁴ (Sự thật là có một vài phụ nữ làm việc trong ngành miễn dịch học tại thời điểm đó, nhưng không nhiều.) Hiện tại, thí nghiệm bà đã thực hiện được công nhận rộng rãi là đột phá.⁵⁵ Đầu tiên, bà phân lập các tế bào đuôi gai từ chuột. Sau đó, bà để cho các tế bào đuôi gai này trong đĩa nuôi cấy được tiếp xúc với dịch chiết từ các tế bào ung thư hoặc với protein không tự nhiên tìm thấy ở chuột. Sau khi được tiếp xúc với các phân tử khác, các tế bào đuôi gai sau đó được tiêm trở lại vào động vật. Chuột được tiêm những tế bào đuôi gai này sau đó có thể khởi phát đáp ứng miễn dịch chống lại các phân tử tương tự mà các tế bào đuôi gai đã được tiếp xúc.⁵⁶ Nói cách khác, bà nhận thấy các tế bào đuôi gai có thể được kích hoạt bên ngoài cơ thể và sau đó tiêm trở lại cơ thể để sẵn sàng cho hệ miễn dịch. Đây là một cách mới để kích hoạt đáp ứng miễn dịch và, có khả năng, một dạng vaccine mới. Năm 1992, Inaba quay trở lại Nhật Bản nơi bà đã phá vỡ thêm một nền tảng khác: bà trở thành nữ phó giáo sư đầu tiên tại Khoa Khoa học của Đại học Kyoto, và tại thời điểm tôi viết cuốn sách này, bà là phó hiệu trưởng của trường đại học, nơi mà bà tích cực bảo vệ bình đẳng giới.⁵⁷

Mục đích của vaccine dựa vào tế bào đuôi gai là sử dụng những tế bào này để kích hoạt hệ thống phòng thủ cơ thể chống lại, Chẳng hạn, một loại virus như HIV, vi khuẩn lao hoặc tế bào ung thư. Các thí nghiệm của Inaba cho thấy làm thế nào điều này có thể xảy ra ở chuột. Và như các nhà miễn dịch học thường châm biếm, đó là tin tốt lành cho chuột. Thử nghiệm quy trình này ở người phức tạp hơn nhiều. Chẳng hạn, trong trường hợp bệnh nhân ung thư, các tế bào đuôi gai sẽ phải được phân lập hoặc lấy từ máu, sau đó tiếp xúc trong đĩa nuôi cấy với các phân tử protein đặc hiệu với tế bào ung thư của bệnh nhân. Một chất bổ trợ (Chẳng hạn, các thành phần của vi khuẩn) sẽ cần phải được thêm vào đĩa nuôi cấy để làm trưởng thành các tế bào đuôi gai để chúng trong trạng thái kích hoạt các tế bào miễn dịch khác. Sau đó các tế bào đuôi gai trưởng thành – đã bắt giữ các phân tử từ tế bào ung thư của bệnh nhân – sẽ phải được tiêm trở lại vào bệnh nhân. Nếu tất cả diễn ra như kế hoạch, các tế bào đuôi gai sau đó sẽ di chuyển đến một hạch bạch huyết và trình diện cho các tế bào T ở đó các mẫu phân tử từ các tế bào ung thư của chính bệnh nhân. Theo cách này, các

tế bào T thích hợp – những tế bào có thể phát hiện ung thư – sẽ được kích hoạt và đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư sẽ bắt đầu.⁵⁸

Ý tưởng cho thử thuật y khoa phức tạp này thường được kiểm tra từng bước trong nhiều năm, thậm chí là nhiều thập niên. Các nghiên cứu sử dụng tế bào trong đĩa thí nghiệm dẫn đến các nghiên cứu nhỏ ở động vật, sau đó các nghiên cứu lớn hơn có thể sử dụng các động vật khác, tiếp theo là thử nghiệm nhỏ đánh giá an toàn ở người – sự điều chỉnh quy trình ở mỗi bước – và cuối cùng, ý tưởng thực sự được đưa vào đánh giá trong một thử nghiệm lâm sàng. Vào tháng 3 năm 2007, Steinman đột nhiên không có thời gian cho bất kỳ điều gì như vậy. Một căn bệnh ung thư tiến triển – một khối các tế bào có kích thước bằng một quả kiwi – được phát hiện trong tuyến tụy của ông. Ông đã được thông tin rằng ông chỉ còn vài tháng để sống. Khi báo tin này cho các con, ông nói với chúng, “Đừng tra google về nó.”⁵⁹

Đó là một tình huống mà tất cả chúng ta đều sợ hãi, nhưng cũng là một tình huống mà tất cả chúng ta thỉnh thoảng đều suy ngẫm: bạn sẽ làm gì nếu bạn được cho biết rằng bạn chỉ có một thời gian ngắn để sống? Một số người trong chúng ta sẽ bỏ việc và đi và xem bất cứ điều gì trên thế giới mà chúng ta chưa từng nhìn thấy nhưng luôn muốn xem. Nhưng Steinman không phải là loại người thay đổi kế hoạch của mình. Ông tiếp tục sứ mệnh khoa học của mình với một sự thay đổi: bây giờ ông sẽ tự thử nghiệm trên bản thân mình.

Trong việc thiết lập để sử dụng các tế bào đuôi gai để chữa ung thư cho chính mình, Steinman hi vọng rằng công trình cả đời này có thể cứu sống ông. Ông đã không bắt tay vào dự án mới một mình. Bạn bè và đồng nghiệp từ khắp thế giới đã cùng nhau nghĩ ra những cách để có thể giải quyết khối u của Steinman. Đây là một thử nghiệm trên một người rất lớn; một nỗ lực không cân xứng để cứu một mạng sống, được khởi sinh từ tình yêu và sự tôn trọng dành cho Steinman và những thành tựu của ông. Mọi ý tưởng đã sẵn sàng.

Không phải là Steinman đã chuẩn bị để tự mình chịu đựng các thí nghiệm bí mật, tiêm cho mình các chế phẩm. Mọi thứ vẫn phải thông qua các cơ quan quản lý, có nghĩa là số lượng lớn giấy tờ đối với những người có liên quan. Nhưng trong nỗ lực cứu sống Steinman, các mối nguy hiểm và rủi ro đã được kiểm tra một lần nữa. Thông thường, Chẳng hạn, trong tất cả các phòng thí nghiệm làm việc với máu người, các nhà nghiên cứu được dạy không bao

giờ làm việc với máu của chính họ.⁶⁰ Đối với Steinman, những quy trình sử dụng trong hoàn cảnh đặc biệt đã được gửi không theo lệ thường đến Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA). Các cơ quan quản lý đã phản ứng nhanh và những thử có thể mất vài tháng để sắp xếp đôi khi được thực hiện trong vài ngày.⁶¹

Nghiên cứu sinh tiến sĩ đầu tiên do Steinman hướng dẫn, Michel Nussenzweig, ở thời điểm đó là giáo sư tại Đại học Rockefeller, New York. Ông đã lấy một số khối u Steinman, được loại bỏ trong khi phẫu thuật, và nuôi nó trên chuột để phân tích thêm. Trong khi đó, Ira Mellman, phó chủ tịch phụ trách nghiên cứu ung thư tại công ty Genentech, người đã làm việc với Steinman trong giai đoạn nghiên cứu sau tiến sĩ, yêu cầu nhóm của mình nuôi cấy tế bào từ khối ung thư của Steinman, và sau đó đã thử nhiều loại thuốc mà ông được tiếp cận nhưng chưa được thử nghiệm trong các nghiên cứu lâm sàng.⁶² Tại Toronto, một trong những người bạn của Steinman đã phân tích các đột biến gen cụ thể ở khối u của ông. Ở Tübingen, Đức, một người khác đã chiết xuất các phân tử protein từ khối u sẽ được sử dụng trong vaccine thử nghiệm.⁶³ Một trong các nhà khoa học đó biết đến Steinman thông qua đợt thực tập hè thời trung học của cô trong phòng thí nghiệm của ông ấy.⁶⁴ Mellman nhớ lại cuộc gặp với Steinman trong văn phòng của ông khi tìm hiểu những gì họ nên và không nên thử: “Đó là một thảo luận khoa học hoàn toàn tự nhiên, ngoại trừ việc chúng tôi đang nói về khối u của ông ấy.”⁶⁵

Tổng cộng, Steinman đã thử tám phương pháp điều trị thử nghiệm khác nhau, bao gồm ba loại vaccine dựa trên các tế bào đuôi gai. Đối với hai trong các loại vaccine này, các tế bào đuôi gai của Steinman đã được phân lập và chỉnh sửa – theo những cách khác nhau – để chứa các phân tử từ khối u của ông. Đối với một loại, các tế bào đuôi gai Steinman đã được truyền DNA từ các tế bào ung thư của ông. Cách tiếp cận còn lại là cho đuôi gai “tắm” trong các protein từ tế bào ung thư. Trong mỗi trường hợp, các tế bào đuôi gai được tiêm trở lại vào máu của Steinman – nhiều lần trong mỗi đợt kéo dài vài tháng – hi vọng là giờ chúng có thể kích hoạt một đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư.

Vaccine thứ ba hoạt động khác biệt. Đối với loại này, các tế bào khối u của Steinman được phân lập và biến đổi gen để chúng sẽ tiết ra một phân tử protein (với cái tên ruồi rả là nhân tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt – đại thực bào) kích thích các tế bào đuôi gai và các tế bào miễn dịch khác. Các tế bào khối u biến đổi gen sau đó được tiếp xúc với một liều phóng xạ cao, sẽ ngăn chúng

nhân lên như một dạng ung thư đang hoạt động. Các tế bào khối u sau đó được tiêm trở lại vào máu của Steinman. Một lần nữa, ý tưởng đằng sau là các tế bào khối u được chiếu xạ sẽ thu hút sự chú ý của tế bào đuôi gai của Steinman, bị chúng bắt giữ và trình diện đến các tế bào T trong một hạch bạch huyết, để hệ miễn dịch sẽ biết để tấn công.

Steinman cũng đã thử nhiều liệu pháp thông thường hơn trong thử nghiệm lâm sàng tại thời điểm đó, thường kết hợp với vaccine tế bào đuôi gai. Có một sự kết hợp các liệu pháp mà ông nghĩ đặc biệt hứa hẹn nhưng nó không bao giờ được thử nghiệm do thiếu sự cho phép của FDA. Mặc dù thất bại, Steinman luôn lạc quan rằng mình sẽ được chữa khỏi.⁶⁶ Ngay đến ngày cuối cùng ở ngoài bệnh viện, ông vẫn tham gia vào nghiên cứu, cố gắng tìm ra cách trong đó các tế bào đuôi gai có thể được sử dụng chống ung thư. Nửa đùa nửa thật, ông muốn xuất bản một bài báo trên *New England Journal of Medicine*: “Khối u của tôi và cách tôi giải quyết nó”.⁶⁷ Nhưng vào ngày 25 tháng 9 năm 2011, sau khi đã ăn tối vào đêm hôm trước với vợ, ba người con và ba người cháu, ông nhập viện lần cuối.

Không thể biết được liệu có thử nghiệm nào kéo dài cuộc sống của ông ấy; bệnh sử của một cá nhân không có ý nghĩa thống kê. Nhưng Steinman luôn kiên quyết rằng họ đang nỗ lực. Tiên lượng ban đầu là ông chỉ sống được vài tuần đến vài tháng và cơ hội sống sót sau một năm của ông ở mức dưới 5%.⁶⁸ Cuối cùng, ông đã sống hơn bốn năm rưỡi, cho đến ngày 30 tháng 9, ở tuổi sáu mươi tám. Trong tất cả khả năng, ung thư của Steinman đã tiến triển đến mức ngay cả khi nếu phương pháp điều trị thử nghiệm đã tăng cường hệ miễn dịch của ông, các tế bào ung thư có thể đã tìm ra cách để tránh bị tấn công. Mellman nói, “Chúng tôi nghĩ đó là một thử nghiệm quy mô phòng thí nghiệm, hoạt động được một thời gian, nhưng chúng tôi không thể quay lại và lặp lại nó, vì vậy chúng tôi sẽ không biết một cách chắc chắn.”⁶⁹

Ba ngày sau khi ông qua đời, vợ của Steinman, Claudia thức dậy trước rạng đông để lấy một ly nước và nhìn thấy điện thoại BlackBerry của Steinman nhấp nháy trong một cái bát bên cạnh chùm chìa khóa của ông. Nó đã ở đó không ai đụng tới trong nhiều ngày, nhưng Claudia thấy tin nhắn, với mốc thời gian 5:23 sáng: “Tiến sĩ Steinman thân mến, tôi có tin vui cho ông...” Bà hét lên với cô con gái còn say ngủ: “Bố đã được trao giải Nobel!”⁷⁰ Khi hồi tưởng, Claudia nhớ là chồng mình đã không ở đó để chia sẻ niềm vui ... [và việc đó] thật buồn vui lẫn lộn.⁷¹ Gần như không ai biết rằng Steinman đã chết khi giải thưởng được công bố. Một

người quen – và chắc hẳn phải có nhiều người khác – đã bối rối khi gửi email chúc mừng.⁷² Thật vậy, nếu Ủy ban Nobel biết về cái chết của ông, họ sẽ không thể trao nó cho ông. Họ đã nhận được tin một giờ sau khi giải thưởng được công bố. Ủy ban Nobel đã họp để quyết định việc cần làm. Nếu họ quyết định không trao cho Steinman giải thưởng, phần tiền thưởng của ông, gần nửa triệu bảng, có khả năng sẽ được thêm vào phần của những người đồng chiến thắng Beutler và Hoffmann. Cuối cùng, họ quyết định rằng trong những trường hợp đặc biệt này, giải thưởng sẽ giữ nguyên. Trong cùng năm đó, Janeway bị từ chối giải thưởng do đã qua đời, Steinman vẫn được trao giải dù cùng hoàn cảnh.

Steinman vẫn là người duy nhất từng nhận được một giải thưởng Nobel mà không biết điều đó. Ông có thể – và hầu hết các nhà khoa học sẽ đồng ý, nên – giành giải thưởng sớm hơn. Nhìn sâu vào hang thỏ, Steinman đã mở ra một xứ sở diệu kỳ về miễn dịch; một thế giới đầy những nhân vật kỳ dị, có hình dạng kỳ lạ tương tác trong một hệ thống phức tạp, trong đó có nhiều loại tế bào chia sẻ thông tin để phối hợp hoạt động trong việc chống lại bệnh tật. Như Mellman nói: “Ở đây, một người đơn thương độc mã bắt đầu toàn bộ lĩnh vực và gắn bó với nó sau khi phần còn lại đã từ bỏ để cứu lấy sự nghiệp của bản thân.”⁷³

Đến cuối đời, Steinman được tôn vinh rộng rãi bởi cộng đồng lớn các nhà khoa học nghiên cứu các tế bào đuôi gai. Giống như một cái cây được biết đến bởi trái của nó, tên của ông sẽ mãi mãi được gắn với tế bào đuôi gai. Nhưng giống như tất cả các nhà khoa học, ông đã chết khi nhiều hoài bão chưa hoàn thành. Từ những thời điểm đầu tiên, ông muốn nghiên cứu của mình có ứng dụng y khoa. Ông chỉ đạt được chút thành công nhất định trong việc này. Một loại vaccine dựa trên tế bào đuôi gai làm tăng khả năng sống sót của bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt khoảng bốn tháng, và đã được phê duyệt để sử dụng ở Mỹ bởi FDA.⁷⁴ Nhưng vaccine tế bào đuôi gai vẫn chưa được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư. Các thử nghiệm lâm sàng của các loại vaccine khác dựa trên tế bào đuôi gai đang được tiến hành, vì vậy loại điều trị này có thể trở nên phổ biến hơn trong tương lai, nhưng vẫn còn những khó khăn cần khắc phục.

Một lý do tại sao vaccine tế bào đuôi gai chưa thực sự hiệu quả là do các khối u đã phát triển nhiều cách để cản trở hệ miễn dịch. Chẳng hạn, một số khối u tiết ra các phân tử protein của riêng chúng ngăn chặn các tế bào đuôi gai hiển thị protein đồng kích thích ở bề mặt của chúng. Các tế bào đuôi gai được tạo ra theo cách này sẽ không chỉ thất bại trong việc giúp đỡ; chúng sẽ chủ

động bất hoạt hệ thống phòng thủ miễn dịch cơ thể – làm cho các tế bào T trở nên dung nạp với ung thư – có khả năng làm cho mọi thứ tồi tệ hơn cho bệnh nhân.

Vấn đề thứ hai là khi các tế bào đuôi gai đã được kích hoạt bên ngoài cơ thể, chuẩn bị để kích hoạt đáp ứng miễn dịch khi được tiếp xúc lại, chúng có xu hướng mất khả năng di chuyển trong cơ thể. Khi tiêm trở lại vào bệnh nhân, chúng hiếm khi đi đến một hạch bạch huyết nơi chúng cần phải gặp tế bào T và kích hoạt đáp ứng miễn dịch.⁷⁵ Một vấn đề thứ ba với vaccine tế bào đuôi gai là, như những khám phá gần đây đã chỉ ra rằng, trên thực tế, có nhiều loại tế bào đuôi gai. Chẳng hạn, tế bào đuôi gai trong da khác với tế bào đuôi gai trong ruột, cũng khác với những tế bào được tìm thấy trong máu, thậm chí có nhiều biến thể của tế bào đuôi gai trong mỗi nơi như vậy. Ở mức độ nào đó, điều này làm cho hệ miễn dịch gần giống với một hệ sinh thái; các tế bào trong môi trường sống khác nhau có nhiều điểm tương đồng nhưng cũng khác nhau và có thể thích nghi nếu chúng di dời. Tìm hiểu các loại tế bào đuôi gai khác nhau là một lĩnh vực nghiên cứu hiện nay. Trên thực tế, rất có thể chúng ta đã chưa hoàn thành thí nghiệm ban đầu của Steinman, để tìm ra tế bào tốt nhất – trợ bào – nhằm kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Có thể có một kiểu phụ của tế bào đuôi gai đặc biệt mạnh trong việc kích hoạt các đáp ứng miễn dịch trong một vaccine.⁷⁶

Trong suốt cuộc đời mình, món quà mà Steinman dành cho nhân loại không phải là các loại thuốc mới; đó là một nhận thức mới về cơ thể con người. Qua hàng thế kỷ, chúng ta đã biết rằng máu lưu thông trong cơ thể, phân phối oxy và chất dinh dưỡng. Steinman và hàng nghìn nhà khoa học trên khắp thế giới làm việc trên tế bào đuôi gai cùng ông, đã làm sáng tỏ các chi tiết của một tính năng động tuyệt vời khác trong cơ thể con người: đó là những loại tế bào miễn dịch khác nhau di chuyển qua lại giữa các cơ quan và mô của chúng ta, vào hạch bạch huyết và trở ra lần nữa, để bảo vệ chúng ta liên tục và mạnh mẽ.

Vượt ra ngoài vaccine tế bào đuôi gai, tầm nhìn rộng của Steinman rằng các thuốc mới có thể hoạt động bằng cách khai thác sức mạnh của hệ miễn dịch vẫn còn rất thịnh hành. Nhưng toàn bộ lớp lang giao tiếp trong hệ miễn dịch phải được khám phá trước khi nó thực sự được nắm bắt.

Chương 3

Kiểm chế và kiểm soát

MÙA HÈ NĂM 1956, hai nhà khoa học đã gặp nhau ở Mill Hill bên rìa London tại Viện nghiên cứu y học quốc gia, tòa nhà bảy tầng là nơi có virus cúm được phát hiện vào năm 1933¹ và sau đó được dùng làm bệnh viện tâm thần Arkham Asylum cho bộ phim năm 2005 *Batman Begins*. Jean Lindenmann, ba mươi một tuổi, là người Thụy Sĩ và là người mới tiếp cận nghiên cứu khoa học. Nhà khoa học người Anh Alick Isaacs nhiều hơn ba tuổi và đã đạt được danh tiếng quốc tế cho các thí nghiệm của ông với virus, đã dành ba năm ở Úc làm việc dưới sự hướng dẫn của người được trao giải Nobel Macfarlane Burnet.² Ban đầu, Lindenmann học về vật lý, tại Đại học Zurich, nhưng sau đó chuyển sang ngành y khi việc sử dụng bom nguyên tử đã thay đổi quan điểm của ông về những gì ông nên làm với cuộc sống của mình.³ Khi còn là thiếu niên, ông đã mắc bệnh lao và sống tách biệt với bố mẹ nhiều năm. Có lẽ vì điều này, Lindenmann kín tiếng và nhút nhát. Trái lại, Isaacs thích huýt sáo các vở opera để cho các đồng nghiệp đoán.⁴ Việc thảo luận khoa học thường diễn ra suôn sẻ khi một người sáng suốt và thích khám phá, với người còn lại thận trọng hơn và có thể đưa sự phấn khích thành các kế hoạch cụ thể cho các thí nghiệm. Trong trường hợp này, các nỗ lực hợp tác của hai con người này với hoàn cảnh khác nhau và tính khí khác nhau đã dẫn đến một trong những bước đột phá khoa học vĩ đại nhất của thế kỷ 20.⁵

Trước khi gặp Lindenmann, Isaacs đã cố gắng giải quyết một bí ẩn cổ điển về virus trong nhiều năm.⁶ Ít nhất từ thế kỷ 19, người ta đã nhận thấy rằng việc ai đó bị nhiễm hai loại virus khác nhau cùng một lúc là tương đối hiếm. Ông nội của Charles Darwin, Erasmus Darwin, đã bình luận về thực tế rằng ông chưa bao giờ thấy một bệnh nhân mắc bệnh sởi mà cũng bị bệnh đậu mùa.⁷ Bí

ấn này – tại sao sự hiện diện của một loại virus dường như ngăn chặn sự phát triển của virus khác – chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống cho đến năm 1937, thời điểm có thể chứng minh rằng loài khỉ bị nhiễm một loại virus, virus sốt Rift Valley, được bảo vệ chống nhiễm trùng khỏi một loại virus khác, virus sốt vàng.⁸ Ngay cả đối với các tế bào đang phát triển trong một đĩa nuôi cấy, khi hai loại virus khác nhau được thêm vào, thường chỉ có một loại phát triển tốt.

Bí ẩn vẫn ở đó, không được quan tâm rộng rãi như là vấn đề cấp bách tại thời điểm Isaacs gặp Lindenmann. Chủ đề nóng tại thời điểm đó, đặc biệt là ở viện nghiên cứu Mill Hill, là làm thế nào cúm lan truyền trong đợt dịch bệnh. Nhóm nghiên cứu của Isaacs tập trung vào vấn đề này – công việc trong dự án cá nhân của ông đã bị thu hẹp để mở đường cho nó – và họ đã phát hiện ra rằng việc cúm tràn lan trong vương quốc Anh năm 1951 liên quan đến hai phiên bản virus khác nhau. Điều này, và công trình của nhiều người khác ở Mill Hill vào thời điểm đó, là tiên phong vì nó cho biết cách chúng ta sử dụng máy tính ngày nay để dự đoán sự phát triển và lan rộng toàn cầu của cúm, đó là điều cần thiết để Tổ chức Y tế Thế giới WHO lựa chọn các chủng cho vaccine cúm hằng năm.

Hiểu được dịch bệnh lây lan như thế nào đã và vẫn còn là điều rất quan trọng. Có một điều ít rõ ràng hơn nhiều: liệu nghiên cứu tại sao một loại virus ngăn chặn sự phát triển của một loại khác có phải là một nỗ lực đáng giá hay không. Quyết định điều gì là quan trọng đủ để đi đến tận cùng – có nghĩa là có thể tiêu tốn nhiều năm làm việc với nó – là quyết định lớn nhất mà bất kỳ nhà khoa học nào phải làm. Một số người có cảm giác đặc biệt về những gì cần theo đuổi, nhưng nhiều người phân tích các nguyên nhân có thể có của một quan sát và hỏi rằng liệu sẽ có bất cứ điều gì đột phá nếu họ chứng minh được là đúng. Nếu máy tính của bạn bị hỏng, liệu việc tìm hiểu xem tại sao nó lại bị vậy có dẫn đến một khám phá lớn? Có lẽ là không, vì vậy, tốt nhất là hãy tắt và bật máy tính, và không lãng phí thời gian để lo lắng về những gì chính xác đã xảy ra.

Khi Isaacs và Lindenmann gặp nhau, họ sớm thảo luận về lý do một loại virus ngăn chặn sự phát triển của loại khác, bởi vì Lindenmann đã tình cờ gặp hiện tượng này trong các thí nghiệm chưa được công bố mà ông đã thực hiện ở Zurich. Vào thời điểm Lindenmann đến London, với một năm lương được tài trợ bởi một học bổng ở Thụy Sĩ, Isaacs đã tìm ra bao nhiêu virus cần thiết để ngăn chặn một virus khác và đã chứng minh rằng một loại virus

có thể ngăn chặn sự phát triển của tất cả các loại virus khác, nhưng điểm mấu chốt của bí ẩn – *làm thế nào* một virus ngăn chặn một virus khác – vẫn còn đó. Họ cùng nhau nói về các nguyên do khả dĩ. Một khả năng đó là một phân tử protein mà các virus phụ thuộc vào để xâm nhập các tế bào đã bị sử dụng hết, hoặc bị loại bỏ trước đó khi một virus xâm nhập vào một tế bào từ trước, ngăn chặn virus thứ hai xâm nhập vào cùng tế bào này. Một khả năng khác là một phân tử cần thiết để một virus sao chép có thể được sử dụng hết, có nghĩa là virus thứ hai có thể xâm nhập vào cùng tế bào nhưng không thể nhân lên. Họ nhận ra rằng một trong những câu trả lời này sẽ là những khám phá lớn nếu được chứng minh là đúng, bởi vì cùng với việc hiểu được cách virus làm việc, họ sẽ tìm ra cách mà virus dễ bị tổn thương. Dường như cả hai đều cho rằng vấn đề này đáng được chú ý hơn so với những gì nó đang nhận được. Và sau khi thảo luận về các vấn đề lúc uống trà, họ bắt đầu thí nghiệm cùng nhau vào ngày 4 tháng 9 năm 1956. Khoa học y tế và cuộc sống cá nhân của họ đã thay đổi mãi mãi nhờ những gì họ phát hiện ra.

Các thí nghiệm nổi tiếng của họ liên quan đến việc lây nhiễm các mảnh màng từ vỏ trứng gà đã thụ tinh với virus cúm. Nhưng thay vì lây nhiễm trực tiếp các tế bào màng bằng virus, họ đã sử dụng virus đã được trộn lẫn với tế bào hồng cầu.⁹ Lindenmann và Isaacs biết rằng virus sẽ dính vào các tế bào hồng cầu, lớn hơn khoảng 10.000 lần, nhưng lập luận rằng điều này sẽ không ngăn chặn virus lây nhiễm các tế bào màng từ gà với vật liệu di truyền của nó (đưa vật liệu di truyền của nó vào trong tế bào là cách thức hoạt động của virus để sao chép chính nó). Tuy nhiên, một khi vật liệu di truyền đã xuất hiện từ virus, lớp phủ bên ngoài của nó sẽ vẫn bị dính vào hồng cầu. Những thứ này sau đó có thể được loại khỏi màng, mang theo lớp phủ bên ngoài của virus với chúng. Các tế bào hồng cầu với lớp vỏ virus dính vào chúng sau đó có thể được kiểm tra để xem liệu chúng vẫn có thể ngăn chặn nhiễm virus khi được thêm vào màng tế bào gà tươi hay không. Nếu có, họ suy luận, nó sẽ chứng minh rằng lớp vỏ bên ngoài của virus là thứ ngăn chặn một nhiễm trùng thứ hai, trái ngược với vật liệu di truyền của virus. Thí nghiệm mất nhiều giờ – các tế bào màng và hồng cầu được để trong ống nghiệm quay trên các con lăn – và trong khi chờ đợi, Isaacs thích nói về các ý tưởng cho nhiều thí nghiệm nữa, hoặc về chính trị.

Họ phát hiện ra rằng các tế bào hồng cầu đã được bao bọc bằng virus và được tách từ các tế bào màng gà thực sự vẫn có thể ngăn chặn nhiễm một virus khác. Điều này dường như phù hợp với ý tưởng rằng lớp vỏ bên ngoài của virus là yếu tố quan trọng để

ngăn chặn nhiễm trùng thứ hai. Nhưng cách giải thích này hoàn toàn dựa vào giả định của họ rằng lớp vỏ ngoài của virus sẽ bị mắc kẹt trên các tế bào hồng cầu. Để kiểm tra điều này, họ nhìn vào các tế bào trong thí nghiệm của họ với kính hiển vi điện tử (cùng loại kính hiển vi mà Steinman sử dụng để có được cái nhìn chi tiết về các tế bào đuôi gai). Hình ảnh bị mờ và họ không thể biết liệu có mảnh vỏ virus còn sót lại trên tế bào hồng cầu hay không. Tệ hơn thế này, hình ảnh từ kính hiển vi điện tử cho thấy một số virus đã tách ra khỏi các tế bào hồng cầu, có lẽ trong khi các tế bào và virus quay nhanh trên con lăn. Điều này làm họ lo lắng. Dường như virus nguyên vẹn có thể đã tách ra khỏi các tế bào hồng cầu, là thứ đã ngăn chặn một nhiễm trùng thứ hai. Nếu vậy, thí nghiệm của họ đã không tiết lộ bất cứ điều gì mới cả. Bằng cách giải quyết nỗi lo này với một thí nghiệm mới, họ đã đào đúng mỏ vàng; thực sự, một cái gì đó có nhiều giá trị hơn cả vàng.

Để kiểm tra xem liệu virus nguyên vẹn đi lang thang tự do có mặt không, họ cẩn thận gạn chất lỏng từ các ống nghiệm của họ, tách nó ra không chỉ từ màng trứng gà mà còn từ các tế bào hồng cầu được bọc bởi virus nữa. Sau đó họ thêm chất lỏng này vào tế bào màng gà mới, và thấy rằng nó – hoặc cái gì đó bên trong đó – cũng có thể ngăn chặn các tế bào bị lây nhiễm. Nhưng khi Lindenmann và Isaacs kiểm tra chất lỏng, họ đã tìm thấy nó chứa rất ít, nếu có, các virus bị đẩy ra, có nghĩa là rằng họ không có lời giải thích cho những gì đang xảy ra.

Họ quyết định lặp lại các thí nghiệm mà không cho thêm tế bào hồng cầu. Bây giờ họ thấy rằng chất lỏng lấy từ một ống nghiệm có chứa virus và các tế bào màng cũng có thể ngăn chặn virus lây nhiễm các tế bào mới. Thứ gì đó trong chất lỏng – chỉ là chất lỏng – đã ngăn chặn nhiễm virus. Đây là quan sát đã đưa họ đi đúng hướng để thực hiện một khám phá quan trọng, nhưng tại thời điểm đó, có vẻ nó không giống như một khoảnh khắc khám phá bởi vì họ không thể giải thích được nó. Họ đã bị lúng túng.

Isaacs cho rằng thứ gì đó có khả năng can thiệp vào virus có thể đã được tạo ra trong chất lỏng, nhưng cả hai nhà khoa học cũng đều nhận thức được rằng điều gì đó ít thú vị hơn có thể đã xảy ra. Chẳng hạn, nếu chất lỏng đã chuyển thành acid, có lẽ điều đó có thể ngăn chặn virus? Hoặc có lẽ các chất dinh dưỡng đã được một virus sử dụng hết đã ngăn chặn sự tái nhiễm lần hai? Trong số những suy nghĩ qua lại về những gì họ nên làm tiếp theo, Lindenmann đã chọn gọi tên bất cứ điều gì đã gây ra hoạt động gây nhiễu là *interferon*, nghe như một hạt cơ bản của vũ trụ, như một electron, neutron hoặc boson. Ông nghĩ đã đến lúc các nhà

sinh học có một hạt cơ bản để làm việc, như các nhà vật lý đã có rất nhiều hạt như vậy. Vào ngày 6 tháng 11 năm 1956, chỉ hơn hai tháng kể từ khi họ bắt đầu làm việc cùng nhau, Isaacs viết tiêu đề một phần mới của sổ ghi chép ở phòng thí nghiệm của mình: “Hành trình tìm kiếm một interferon”.¹⁰ Và công việc khó khăn bắt đầu.

Chuyện Isaacs có chuyên môn hơn Lindenmann chẳng còn quan trọng nữa; trong lãnh thổ chưa được khám phá, mỗi người đều là một tân binh. Như thám tử đến hiện trường vụ án, không chắc chắn về những gì họ đang tìm kiếm, họ đã thăm dò các khả năng của chất lỏng để tìm bất kỳ dấu mối nào. Họ thấy rằng nhiệt đã phá hủy tác dụng kháng virus của nó, trong khi việc lưu trữ trong tủ lạnh thì không tác động gì. Những kết quả này gợi ý rằng suy cho cùng, độ pH của chất lỏng không quan trọng – điều này sẽ không bị ảnh hưởng bởi nhiệt – mà là một dạng yếu tố nhạy cảm với nhiệt là thành phần có hoạt tính. Họ đã thử xem liệu quá trình ly tâm có bất kỳ tác dụng nào không. Kết quả là không, điều này bác bỏ khả năng một hạt lớn trong chất lỏng gây ra sự can thiệp của virus (vì bất cứ thứ gì lớn sẽ bị kéo xuống đáy ống). Họ đã kiểm tra liệu chất lỏng có thể ngăn các loại virus khác – và nó có thể. Theo thời gian, họ loại trừ các giả thích không thú vị và suy diễn rồi bắt đầu ngày càng tự tin rằng thứ gì đó chưa được xác định, được trang bị với khả năng ngăn chặn nhiễm virus, đã hoạt động tích cực; nói cách khác, thực sự đã có một interferon.

Ngẫm lại về thời điểm này, Lindenmann sau đó đã viết: “Nếu một số người cảm thấy bị thu hút bởi nghiên cứu, đó là bởi vì sự phấn khích thực sự của nó nằm chính xác trong những giai đoạn thăm dò mò mẫm có vẻ tẻ nhạt và buồn tẻ đối với một người quan sát từ bên ngoài. Một vài khoảnh khắc chiến thắng đầy tính tự phụ phai nhạt nhanh chóng; sự thỏa mãn của một nỗ lực trung thực về trí tuệ thì lâu dài hơn. Nhưng may mắn rằng khía cạnh này của công việc khoa học hầu như không bao giờ được phổ biến qua các bài viết. Nên có những niềm vui bí mật mà khoa học chỉ dành riêng cho những người đủ táo bạo hoặc đủ ngây thơ để đáp lại tiếng gọi của nó.”¹¹

Đến cuối tháng 2 năm 1957, họ quyết định rằng họ đã tích lũy đủ bằng chứng để đảm bảo việc xuất bản tuyên bố của họ về một yếu tố mới có nguồn gốc từ tế bào, được cảm ứng bởi virus có thể can thiệp vào sự nhân lên của virus. Người đứng đầu viện Mill Hill nơi mà họ đang làm việc, Christopher Andrewes, nổi tiếng vì đã phát hiện ra virus cúm vào năm 1933, và với tư cách là một thành viên của Hiệp hội Hoàng gia, ông đã giúp họ công bố kết quả của họ

thông qua hai bài báo trong kỷ yếu của hiệp hội.¹² Bây giờ chúng ta biết rằng những ý tưởng trong hai bài báo này là đúng, nhưng lúc đầu không nhiều người đồng ý với họ.

Rắc rối bắt đầu khi Lindenmann lần đầu trình bày về interferon tại một hội nghị khoa học ở Thụy Sĩ vào tháng 6 năm 1957. Sau bài nói chuyện của ông, một nhà virus học người Thụy Sĩ nhận xét rằng ý tưởng này trái với tất cả những gì ông đã đọc và là thứ vô vẩn.¹³

Khi các bài báo của Isaacs và Lindenmann được đăng chính thức vào tháng 10, nhiều nhà khoa học nổi tiếng, đặc biệt là ở Mỹ, đã hoài nghi việc họ thực sự phát hiện ra một phân tử mới.¹⁴ Những người hoài nghi lập luận rằng một số virus chắc hẳn đã nhiễm bản mẫu của họ và gây ra những tác động mà họ đã gán cho một phân tử mới. Tin đồn lan truyền rằng công trình này rất huyền ảo và interferon đã được gán cho những cái tên giấu nhại; hạt nhảm nhọt/misinterpreton hoặc hạt tưởng bở/imaginon.¹⁵ Như thường thấy với thứ gì đó mới, hoài nghi không đơn giản là sự ác ý. Những thí nghiệm ban đầu rất phức tạp – các tế bào và virus được ủ cùng nhau, chất lỏng được hút và sử dụng lại – và nó được để ngỏ cho việc tranh luận rằng chính xác thì điều gì trong quá trình này đã tạo ra yếu tố tác động. Ngoài ra, sự phức tạp của các thí nghiệm có nghĩa là thật khó để các nhà khoa học khác tái tạo kết quả.

Mọi nhà khoa học đều sợ rằng các thí nghiệm của họ sẽ không được người khác tin tưởng. Tệ hơn nữa là nếu tính chính trực cá nhân và trung thực của họ bị nghi ngờ. Tính chính trực của Lindenmann bị chỉ trích khi ông trở về Thụy Sĩ, sau một năm ở London. Sếp cũ của ông, Hermann Mooser, quả quyết rằng mình nên được ghi danh trong các bài báo interferon với Isaacs bởi vì, Mooser quả quyết, công trình đó được xây dựng dựa trên các thí nghiệm chưa được công bố mà Lindenmann đã thực hiện trong phòng thí nghiệm của Mooser vào năm 1955, trước khi công việc với Isaacs bắt đầu. Mooser rất được tôn trọng (đối với công trình của ông về vi khuẩn sốt phát ban) và lời buộc tội của ông rất tai hại cho sự nghiệp của Lindenmann đến nỗi ông phải rời Thụy Sĩ. Ông chuyển từ công việc này sang công việc khác – một vài năm ở Bern, ba năm ở Florida – và cuối cùng quay về Zurich, chỉ sau khi Mooser đã nghỉ hưu.¹⁶

Mooser ra đi với niềm tin rằng ông là người đồng phát hiện ra interferon và ông đã bị đối xử bất công.¹⁷ Trên thực tế, nhiều phòng thí nghiệm đã thực hiện các thực nghiệm tạo ra interferon – hầu như bất kỳ thí nghiệm nào liên quan đến virus và tế bào

sống – nhưng họ không nhận thức được điều đó. Tại thời điểm Isaacs và Lindenmann báo cáo về interferon, có những gợi ý khác nhau trong các ghi chép khoa học rằng các yếu tố đó có thể khiến tế bào miễn dịch phản ứng theo cách nào đó.¹⁸ Mọi nghiên cứu xảy ra cùng với các nghiên cứu khác và Mooser đã không làm đủ để được công nhận rộng rãi như là người đồng phát hiện ra interferon.

Isaacs tự tin bác bỏ các yêu sách của ông ta nhưng ông bị làm cho vỡ mộng bởi những lời chỉ trích của người khác. Ông bị trầm cảm, đôi khi phải nhập viện và dùng thuốc.¹⁹ Như một người bạn đánh giá, ông là “một nhà khoa học giàu trí tưởng tượng người có thể nhìn thấy bức tranh lớn... [và] đẩy những ý tưởng, nhưng khi chán nản, ông trở nên khó hòa đồng”.²⁰ Thỉnh thoảng Isaacs nói chuyện với các đồng nghiệp thân thiết nhất của mình về việc có hay không khám phá mà ông thực hiện với Lindenmann có thể là do dấu vết của virus trong chất lỏng mà họ đã không phát hiện được. Có lẽ những người hoài nghi đã đúng, có lẽ interferon đã không tồn tại.

Một cách lý tưởng, đây có lẽ là một vấn đề cần điều tra với các thí nghiệm mới thay vì tự nghi ngờ, nhưng bất chấp giọng điệu khách quan của các bài báo khoa học, việc theo đuổi kiến thức mới là một nỗ lực cá nhân mạnh mẽ. Isaacs đã bị suy nhược thần kinh vào mùa thu năm 1958. Đối với hầu hết các nhà khoa học ở Mill Hill, ông là người vui vẻ và đam mê, tràn đầy nhiệt huyết và năng lượng, nhưng đằng sau đó, cuộc sống của ông thật phức tạp. Là một bác sĩ trẻ, ông đã kết hôn với bác sĩ tâm thần Susanna Gordon, vào năm 1949. Họ có một cuộc hôn nhân hạnh phúc,²¹ nhưng vì cô không phải là người Do Thái, Isaacs đã mất đi sự ủng hộ của gia đình Chính thống giáo và cha ông đã tước quyền thừa kế của ông.²² Cộng đồng khoa học giống như một gia đình thay thế đối với Isaacs, điều đó có nghĩa là sự hỗ trợ trong công việc là đặc biệt quan trọng đối với ông.

Nhận được nhiều sự quan tâm, interferon không chỉ được tranh luận tại hội nghị khoa học mà còn trên các tờ báo chính thống và TV. Công chúng chẳng mấy quan tâm đến việc Lindenmann và Isaacs giải quyết vấn đề tồn tại lâu dài về sự can thiệp của virus, mà mọi người đều nhận ra rằng nếu interferon có thể ngăn chặn nhiễm virus thì nó có thể là một loại thuốc kỳ diệu mới. Câu chuyện được đưa lên *Daily Express* năm 1957, và sau đó rộng rãi hơn nhiều, kể cả trên BBC TV, sau khi Isaacs thuyết trình về interferon tại một buổi tiệc chiêu đãi tại Hiệp hội Hoàng gia vào tháng 5 năm 1958.²³ Interferon thậm chí đã trở thành từ vựng

trong ngôn ngữ đại chúng: trong mẫu truyện tranh *Flash Gordon* từ năm 1960, được vẽ bởi Dan Barry, các nhà du hành vũ trụ bị nhiễm một virus ngoài Trái đất gây chết người được cứu bằng cách tiêm interferon vào đúng thời điểm cần thiết. (Trên thực tế, có một lỗi nhỏ trong mẫu truyện tranh này: interferon đã được thể hiện khả năng hoạt động bằng cách làm giảm thân nhiệt các nhà du hành vũ trụ bị ốm, nhưng trên thực tế interferon gây sốt khi thể hiện tác dụng của nó.)

Chính phủ cũng theo dõi interferon. Quốc hội và Hội đồng nghiên cứu y tế, nơi tài trợ cho viện nghiên cứu Mill Hill, vẫn còn quay cuồng với thực tế là penicillin, được phát hiện vào năm 1928 bởi Alexander Fleming ở London, đã được phát triển và cấp bằng sáng chế ở Mỹ. Chính phủ đau đớn về việc mất tiền bản quyền penicillin, và nếu người khác vừa tình cờ phát hiện ra cái gì lớn, họ sẽ không để nó trôi đi một lần nữa. Đặt interferon vào trong danh mục đó, ai đó – không rõ là ai, có thể là chính Isaacs – đã mô tả interferon là “penicillin kháng virus”.

Có áp lực lớn đối với Isaacs, từ chính phủ, cộng đồng khoa học và công chúng, để chứng minh rằng interferon là có thật, rằng nó có thể hoạt động như một loại thuốc và để có được bằng sáng chế cho nó. Ông đã chịu sự căng thẳng cao độ và, đồng nghiệp của ông đã không biết rằng, ông đã cố tự tử ít nhất hai lần.²⁴

Cùng lúc đó, trong phòng thí nghiệm của Isaacs, nhà hóa học hai mươi tám tuổi Derek Burke được giao nhiệm vụ tinh chế phân tử interferon để có thể thiết lập bản chất hóa học và hoạt tính của nó được rõ ràng hơn. “Điều quan trọng là phải biết interferon rõ ràng về mặt hóa học để hiểu đầy đủ về cách nó được sinh ra và cách nó hoạt động trong tế bào,” Bur Burke và Isaacs đã viết trong tạp chí *New Scientist* vào tháng 6 năm 1958.²⁵ Isaacs đã nghĩ rằng Burke sẽ mất khoảng sáu tháng để thực hiện và sau đó các ý tưởng của ông sẽ được chứng minh là đúng. Nhưng tinh chế interferon hóa ra như việc Hercules lập kỳ công. Chất lỏng được hút từ các tế bào và virus chứa số lượng nhỏ của interferon và Burke đã ghi chép đầy mười hai cuốn sổ tay các quá trình hóa học trong nỗ lực phân lập nó.²⁶ Trong nhận thức muộn màng, thật quá đỗi ngây thơ khi nghĩ điều này chỉ mất sáu tháng. Nó mất tới mười lăm năm.

Vào ngày đầu năm mới 1964, rất lâu trước khi công việc đó hoàn thành, Isaacs bị xuất huyết não. Xuất huyết có khả năng liên quan đến mạch máu khối u bất thường được phát hiện bằng chụp động mạch, nhưng ngoài tầm với phẫu thuật.²⁷ Isaacs trở lại làm việc ba tháng sau đó nhưng được cho thôi đảm nhiệm vị trí trưởng

một bộ phận và thay vào đó là trưởng của một nhóm nghiên cứu nhỏ gồm ông và hai người khác. Như một đồng nghiệp đã nói, sau khi quay trở lại làm việc, ông đã chịu đựng “một chuỗi các lần rối loạn tâm thần sâu sắc”.²⁸

Lần xuất huyết thứ hai vào tháng 1 năm 1967 đã làm ông gục ngã ở tuổi bốn mươi. Một năm trước khi chết, ông được bầu làm thành viên của Hiệp hội Hoàng gia, và sau khi chết, một hội nghị chuyên đề đã được tổ chức để vinh danh ông ở London, bao gồm hai người đoạt giải Nobel, Ernst Chain (người làm việc trên penicillin) và Francis Crick (đồng phát hiện ra cấu trúc của DNA).²⁹ “Lĩnh vực đã mất vị thánh bảo trợ của nó,” một đồng nghiệp than thở.³⁰ Di sản khoa học của Isaacs cuối cùng sẽ được tôn vinh rộng rãi, nhưng ông đã chết với nó trong sự hoài nghi.

Trong những năm cuối đời, một loạt các thử nghiệm lâm sàng nhỏ về interferon đã gây thất vọng và các công ty dược phẩm đã mất hứng thú. Tuy nhiên, ngay sau khi ông qua đời, triển vọng của interferon đã được hồi sinh nhờ nghiên cứu về ung thư. Hầu hết các bệnh ung thư không có gì liên quan đến nhiễm virus nhưng có một số ít virus có liên quan đến ung thư.³¹ Ion Gresser, một người New York đang làm việc tại Paris, đã thử nghiệm trên chuột xem liệu interferon có thể ngăn chặn ung thư do virus gây ra hay không, theo cách tương tự như nó ngăn chặn các bệnh nhiễm virus khác. Thí nghiệm của ông cho thấy rằng nó có thể. Nhưng một khám phá lớn hơn xuất phát từ thử nghiệm đối chứng không-có-gì-nên-xảy-ra của ông – đó là phiên bản của thí nghiệm mà tất cả các nhà khoa học tiến hành cùng với thí nghiệm chính của họ, nghĩa là giống nhau ở tất cả các khía cạnh ngoại trừ việc loại trừ một yếu tố được đánh giá và được thực hiện với hi vọng và kỳ vọng rằng không có gì sẽ xảy ra từ nó, từ đó xác nhận kết quả của thí nghiệm chính. Trong trường hợp này, Gresser thực hiện thử nghiệm tương tự trên các loại ung thư khác không có liên quan gì với virus, nghĩ rằng các loại ung thư phổ biến hơn như thế này sẽ không bị ảnh hưởng. Thật bất ngờ, ông thấy động vật, được tiêm các loại tế bào ung thư, đều sống sót khi được điều trị bằng interferon. Năm 1969, ông báo cáo rằng, ít nhất là ở chuột, interferon có thể chữa ung thư.³²

Một phương thuốc chữa ung thư có thể là một chén thánh khoa học nhưng phương thuốc đặc biệt đã được đáp lại với sự hoài nghi nhiều hơn là ca tụng. Vấn đề lớn nhất là Gresser đã không sử dụng chính xác interferon. Chưa ai phân lập được nó, vì vậy ông ta chỉ có thể sử dụng một chất lỏng sinh học không tinh khiết được hút ra từ các tế bào và virus, như kem được tách từ sữa, cho phép

người khác tranh luận, như họ đã làm với Isaacs, về các thành phần có hoạt tính chính xác là gì. Gresser nhớ lại một đồng nghiệp cố gắng an ủi ông bằng cách nói rằng một ngày các nhà khoa học khác sẽ lặp lại khám phá của ông – và quên rằng ông từng làm nó đầu tiên.³³

Tách biệt khỏi những thí nghiệm khiêu khích này, một quan sát ngẫu nhiên từ phòng thí nghiệm của Gresser đã xảy ra trong tiến trình hướng đến sự hiểu biết của chúng ta về interferon. Trong các bài nghiên cứu ít được chú ý hơn của ông, được xuất bản vào tháng 12 năm 1961, Gresser ghi rằng, giống như các tế bào khác, các tế bào bạch cầu của con người được trộn lẫn với virus cũng dẫn đến việc sản xuất interferon.³⁴

Ông suy đoán rằng điều này có thể đóng một số vai trò trong cơ chế phòng vệ miễn dịch của cơ thể chống lại virus và đề xuất rằng việc sản xuất interferon có thể được sử dụng như một xét nghiệm chẩn đoán cho sự hiện diện của nhiễm virus. Điều này bắt gặp trí tưởng tượng của một nhà khoa học người Phần Lan, Kari (phát âm là “Kory”) Cantell. Một người đơn độc muốn tránh các lĩnh vực nghiên cứu phổ biến, Cantell lý luận rằng mặc dù hầu hết các tế bào của con người trộn lẫn với virus sẽ dẫn đến sản xuất interferon, có lẽ là tế bào bạch cầu của con người đặc biệt giỏi trong việc tạo ra interferon, và nếu vậy, những tế bào này có thể được sử dụng để sản xuất interferon với số lượng lớn trong phòng thí nghiệm. Đó là một ý tưởng tốt, nhưng nó sẽ không dẫn đến bất cứ điều gì nếu may mắn không dự phần sau đó.

Cantell đã thử nghiệm ý tưởng của mình trên một loại virus mà ông tình cờ có được trong tủ đông giống như virus cúm, có tên là virus Sendai, được đặt theo tên thành phố ở Nhật Bản nơi nó được phát hiện ra. Bây giờ chúng ta biết rằng virus Sendai đặc biệt hiệu quả trong việc yêu cầu tế bào bạch cầu sản xuất interferon. Nếu ông ấy sử dụng một loại virus khác, hoặc thậm chí là một chủng khác của cùng virus, thí nghiệm đầu tiên của ông có lẽ đã thất bại và có thể ông sẽ không kiên trì thí nghiệm tiếp.³⁵ Một cách ngẫu nhiên, trong thí nghiệm đầu tiên của mình – bắt đầu vào ngày 8 tháng 5 năm 1963 – các tế bào bạch cầu sản xuất interferon gấp mười lần so với bất kỳ loại tế bào từ người nào khác mà ông thử nghiệm. Điều đó không có nghĩa rằng tất cả chỉ là may mắn. Cantell quả quyết rằng nếu không có một công việc lâu dài ngay từ đầu thì nghiên cứu của ông đã không được tài trợ trong quãng thời gian đó, cuối cùng ông phải mất chín năm để tinh chế interferon sau thí nghiệm đầu tiên này.³⁶

Sự phức tạp của tiến trình mà ông tìm ra tạo cảm giác tại sao nó mất quá lâu. Tiến trình này dựa vào thực tế là các phân tử protein khác nhau sẽ đông rắn lại từ dung dịch (nghĩa là kết tủa), ở các mức độ acid khác nhau của dung dịch. Cantell thấy rằng ông có thể chiết xuất interferon bằng cách khuấy một chế phẩm thô ban đầu trong rượu lạnh có tính acid và sau đó từ từ tăng độ pH của chất lỏng bằng cách thêm các hóa chất khác. Các tạp chất đi ra khỏi dung dịch nhanh hơn interferon, và có thể loại bỏ bằng cách ly tâm. Toàn bộ quá trình phải được lặp đi lặp lại nhiều lần. Cantell nhớ lại rằng các nhà hóa học nghĩ rằng quá trình này rất bất thường: “Nhưng tôi không phải là một nhà hóa học, và sự thiếu hiểu biết này đã cho tôi sự tự do thoát khỏi định kiến.”³⁷ Đã mười lăm năm kể từ khi Isaacs và Lindenmann báo cáo về interferon và, chỉ khi sự quan tâm của công chúng đối với chủ đề này ở mức thấp, Cantell đã tìm ra cách để tinh chế nó, mở ra con đường đưa luận án của họ vào thử nghiệm một lần và mãi mãi.

Một số bệnh nhân ung thư được điều trị bằng interferon của Cantell và làm cho giai thoại lan rộng giữa các bác sĩ lâm sàng và các nhà khoa học. Trong khi đó, công chúng đã vui mừng bởi ý tưởng của một loại thuốc được sản xuất trong và bởi chính cơ thể con người. Nó phù hợp với mong muốn các phương thuốc sẽ tự nhiên hơn liệu pháp xạ trị chẳng hạn.³⁸ Trên thực tế, định nghĩa bất kỳ loại thuốc nào “tự nhiên” sẽ là khó khăn theo nghĩa khoa học hoặc triết học nghiêm ngặt, bởi vì mỗi sự điều trị đều là một sự can thiệp và tất cả các loại thuốc đều có nguồn gốc từ thiên nhiên ở một mức độ nào đó. Cộng đồng nghiên cứu ung thư Mỹ cũng rất vui mừng vì những kết quả ban đầu với interferon này vì họ đã chịu áp lực phải cung cấp thuốc mới sau khi Tổng thống Nixon ký Đạo luật “cuộc chiến chống ung thư” năm 1971.

Nhà virus học người Mỹ gốc Thụy Sĩ Mathilde Krim, có chồng là ông trùm truyền thông có ảnh hưởng trong Đảng Dân chủ Mỹ, vận động hành lang cho tài trợ về nghiên cứu interferon. Krim có mối quan hệ tốt với quan chức chính phủ, công ty dược phẩm và các nhà nghiên cứu khác.³⁹ Một số nhà bảo trợ nổi tiếng của Mỹ cho khoa học, bao gồm Mary Lasker và Laurence Rockefeller, hỗ trợ nghiên cứu interferon phần lớn là do sự vận động của Krim.

Nhưng tất cả các interferon cấp độ lâm sàng được sản xuất ở Phần Lan, được kiểm soát bởi Cantell và đối với bất cứ ai muốn thử nghiệm interferon trên bệnh nhân có hai rào cản phải vượt qua. Một là kiếm đủ tiền để mua interferon từ Cantell. Thứ hai là khiến ông đồng ý bán nó. Ông như bị chìm trong những yêu cầu từ các nhà khoa học và bác sĩ lâm sàng cũng như người giàu hi vọng cứu

lấy cuộc sống của chính họ hoặc cuộc sống của những người thân yêu.⁴⁰ Tạp chí *Time* đã gọi Cantell là “ngoan cố”⁴¹ nhưng ông phải như vậy, bởi vì nguồn cung hạn chế, và ông đã không chuẩn bị để phân phối interferon cho người trả giá cao nhất.

Bác sĩ ung thư Jordan Gutterman, làm việc tại Houston, Texas, đã thu được 1 triệu đô-la từ quỹ Mary Lasker để thử nghiệm interferon trên bệnh nhân ung thư. Gutterman đã gặp Lasker lần đầu tiên sau khi bà yêu cầu người đứng đầu một trung tâm ung thư sắp xếp một vài cuộc nói chuyện cho bà về nghiên cứu nóng hổi nhất.⁴² Gutterman, ở tuổi ba mươi sáu là diễn giả trẻ nhất trong đội hình, đã thu hút sự chú ý của Lasker – ông đã và vẫn là một người biện giải tuyệt vời – và một tình bạn đã bắt đầu.⁴³ Để thuyết phục Cantell bán cho mình interferon, Gutterman đã bay tới sân bay Arlanda, Stockholm, để gặp Cantell khi ông qua đó để giảng bài.⁴⁴ nỗ lực được đền đáp và ông hứa với Gutterman về interferon ông cần – với mức giảm giá 50%.⁴⁵

Lasker rất muốn Gutterman thử nghiệm interferon trên bệnh nhân ung thư vú vì một người bạn thân của bà đã mắc bệnh này và không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác.⁴⁶ Bệnh nhân đầu tiên của Gutterman đã nói rằng, vì khối u của mình, bà cảm thấy khó chịu khi không thể nâng cánh tay của mình lên để chải tóc. Sau khi điều trị với 3 triệu đơn vị interferon vào ngày 12 tháng 2 năm 1978, Gutterman nhìn vào phòng bà và thấy bà ấy đang chải mái tóc dài màu xám của mình. Trong các thử nghiệm đầu tiên này, năm trong chín phụ nữ đã không còn các lựa chọn khác cho thấy sự thoái lui một phần khối u của họ.

Sau đó, ông phát hiện ra rằng interferon đã giúp ích cho sáu trong số mười người bị u tủy, một bệnh ung thư phát sinh từ các tế bào miễn dịch trong tủy xương, và sáu trong số mười một người mắc bệnh ung thư bạch huyết, loại ung thư ảnh hưởng tới hệ bạch huyết. Các nhà khoa học khác báo cáo các tin tốt tương tự, mặc dù chỉ với số ít bệnh nhân. Các tác dụng phụ là thường gặp – sốt, ớn lạnh và mệt mỏi – nhưng đây là những vấn đề nhỏ so với những tác dụng liên quan đến các loại thuốc ung thư khác. Vào tháng 8 năm 1978, Hiệp hội Ung thư Mỹ đã trao, vào thời điểm đó, quỹ nghiên cứu lớn nhất từ trước đến nay – 2 triệu đô-la – cho Gutterman để thử nghiệm interferon. Vào tháng 7 năm 1979, tạp chí *Life* tuyên bố rằng interferon gần như chắc chắn là một loại thuốc kỳ diệu mới.

Trên thực tế, các thử nghiệm đầu tiên của interferon không được kiểm soát một cách nghiêm ngặt bởi vì không có đủ interferon

cho một thử nghiệm lâm sàng thích hợp: gần như toàn bộ nguồn cung interferon của thế giới vẫn đến từ Cantell ở Phần Lan. Những người khác thấy khó có thể lặp lại sự thành công của ông trong việc phân lập interferon bởi vì phương pháp của ông chứa đầy các thủ thuật nhỏ được tối ưu hóa thông qua hàng trăm lần thử sai. Cantell không bao giờ xin bằng sáng chế cho phương pháp của mình; ông không muốn làm lợi cá nhân, một lý do là ông ấy nghĩ rằng lợi ích tài chính của mình sẽ không phù hợp khi cân nhắc rằng nghiên cứu của ông đã được trả bằng các quỹ công. Nhưng ông biết, Chẳng hạn, việc sử dụng các chai tròn đặc biệt dẫn đến sản lượng interferon lớn hơn và thật khó để thuyết phục người khác rằng những khác biệt như vậy là rất quan trọng – ít nhất là cho đến khi họ thất bại một vài lần đầu tiên.⁴⁷

Tình hình bắt đầu thay đổi vào tháng 3 năm 1978 khi Cantell nhận được cuộc gọi từ Charles Weissmann, từ Đại học Zurich, người mà ông không biết. Cuộc cách mạng của kỹ thuật di truyền đang diễn ra, ngành công nghệ sinh học đang mở rộng. Công ty Genentech có trụ sở tại San Francisco đã vừa chỉ ra rằng gen người có thể được chèn vào vi khuẩn, và những vi khuẩn biến đổi gen này sau đó sẽ tạo ra protein người được mã hóa bởi gen đó.⁴⁸ Điều này xảy ra vì cỗ máy hóa học sản xuất protein bên trong tế bào, thực chất là giống nhau ở vi khuẩn và ở người: vi khuẩn phản ứng với gen người được chèn vào giống như bất kỳ gen nào khác và tạo ra protein mà gen đó mã hóa. Năm 1982, Genentech sẽ trở nên nổi tiếng khi FDA chấp thuận việc bán loại thuốc biến đổi gen đầu tiên, insulin người.⁴⁹ Trên điện thoại cho Cantell năm 1978, Weissmann nói về cuộc cách mạng kỹ thuật di truyền và cách ông dự định phân lập gen interferon và sử dụng nó để sản xuất protein với số lượng lớn. Nghe có vẻ như khoa học viễn tưởng với Cantell – và nó gần như vậy. Cantell đã thận trọng khi làm việc với Weissmann, nhưng Weissmann đã tự đến Helsinki hai ngày sau để có thể trực tiếp giải thích kế hoạch của mình. Và rồi Cantell đã bị thuyết phục.

Weissmann giải thích rằng khi Cantell dùng các tế bào bạch cầu tạo ra nhiều interferon, quá trình này phải liên quan đến sự gia tăng hoạt tính của gen interferon và họ có thể khai thác điều này để phân lập gen. Khi một tế bào tạo ra một phân tử protein, chẳng hạn như interferon, nó không tạo ra từ gen của nó một cách trực tiếp. Đầu tiên, gen tạo ra protein đó được sao chép thành RNA, một chất rất giống với DNA của gen. Phiên bản RNA của gen thường được cắt ngắn hoặc sửa đổi (phiên bản cuối cùng được gọi là RNA thông tin hoặc mRNA) và sau đó nó rời khỏi nhân tế bào để hoạt động như một khuôn mẫu mà từ đó tế bào tạo nên protein.

Nếu cần nhiều protein cụ thể, tế bào tạo ra nhiều bản sao của mẫu RNA tương ứng. Đây là thực tế mà nhóm của Weissmann đã sử dụng để phân lập gen interferon. Đầu tiên họ phân lập RNA thông tin từ các tế bào bạch cầu được xử lý theo các phương pháp của Cantell, biết rằng phần lớn RNA này sẽ dành cho interferon (những cái khác sẽ là của các protein khác tế bào đang tạo ra). Sau đó, để phân lập RNA đặc hiệu cho interferon, nhóm của Weissmann đã tiêm RNA khác vào trứng ếch và chọn ra những trứng sản xuất ra interferon. Sau đó, nhóm nghiên cứu đã sử dụng enzyme để chuyển đổi mẫu RNA trở lại thành DNA thu được gen interferon.⁵⁰ Gen này được đưa tiếp vào vi khuẩn để tạo ra protein interferon với số lượng lớn.⁵¹

Mỗi bước này khó khăn, ở ranh giới hiểu biết của công nghệ sinh học, và đòi hỏi thời gian dài đồng nghĩa với việc Weissmann phải giữ một chiếc túi ngủ trong văn phòng của mình.⁵²

Weissmann điều hành công việc như một học giả-doanh nhân và đồng sáng lập công ty công nghệ sinh học Biogen.⁵³ Ban đầu Cantell đã không nhận ra rằng sự hợp tác của ông với Weissmann là một phần của một hoạt động thương mại, nhưng nhìn lại, ông nói rằng nếu biết thì dù sao ông vẫn hợp tác.⁵⁴ Trên thực tế, tất cả các loại giao dịch tài chính, mà Cantell không biết, đã xảy ra đằng sau khía cạnh khoa học. Công ty Schering-Plough của Mỹ đã trả 8 triệu đô-la cho Biogen sở hữu một phần Biogen khi công ty gần vỡ nợ.⁵⁵ 8 triệu đô-la dường như là một món hời khi Biogen tuyên bố trên hội nghị báo chí vào ngày 16 tháng 1 năm 1980 rằng họ đã sản xuất interferon từ vi khuẩn biến đổi gen và giá cổ phiếu của Schering-Plough đã tăng 20%.⁵⁶

Trong khi thị trường chứng khoán khởi sắc, khoa học lại trở nên phức tạp (như xu hướng của nó). Interferon đã làm thất vọng các đại biểu tại Hiệp hội Ung thư lâm sàng Mỹ năm 1982 khi chỉ một tỉ lệ nhỏ bệnh nhân được điều trị cho thấy sự giảm một phần kích thước khối u.⁵⁷ Nhiều thuốc trông có vẻ đáng kỳ vọng trên một số ít bệnh nhân lại thất bại khi thử nghiệm kỹ càng hơn trên số lượng người lớn hơn, có lẽ một phần vì số ít người thử nghiệm ban đầu được chăm sóc cực kỳ tốt hoặc vô tình được lựa chọn để họ tiến triển tốt hơn mức trung bình. Vào tháng 11 năm 1982, một vấn đề với interferon nổi lên: mọi thứ trở nên quá rõ ràng rằng các tác dụng phụ của việc sử dụng interferon không lành tính như đã nghĩ. Bốn bệnh nhân được điều trị bằng interferon ở Paris đã chết vì đau tim.⁵⁸

Đến năm 1984, mọi người nhất trí là interferon sẽ không trở

thành liệu pháp chữa ung thư theo bất kỳ cách đơn giản nào.⁵⁹ Một số bệnh ung thư đáp ứng tốt hơn so với những loại khác, và năm 1984 interferon đã được phê duyệt để sử dụng trong một loại bệnh bạch cầu cụ thể, nhưng hầu hết thành công với interferon là một phần hoặc không kéo dài.⁶⁰ Đến thời điểm này, nó cũng rõ ràng rằng đó không phải chỉ có một loại interferon. Tadatsugu “Tada” Taniguchi, đang làm việc trong Viện nghiên cứu ung thư Nhật Bản, đã phân lập một gen interferon từ các tế bào da khác với loại mà Weissmann phân lập từ các tế bào miễn dịch.⁶¹ Và nhiều nhóm nghiên cứu khác đã phát hiện ra rằng interferon không phải là loại phân tử protein duy nhất có thể ảnh hưởng đến các tế bào miễn dịch. Bắt đầu từ năm 1976, một loạt các hội thảo quốc tế đã bắt đầu phân loại các phân tử protein khác nhau mà các phòng thí nghiệm khác nhau đã tìm thấy. Cuộc họp đầu tiên đã được tổ chức ở Bethesda, Mỹ và lần thứ hai, năm 1979, tại Ermatingen, Thụy Sĩ.⁶² Lúc đầu, đây là một dòng chảy nhỏ của miễn dịch học⁶³ – dòng chính tập trung vào cách các đáp ứng miễn dịch cụ thể được kích hoạt – nhưng theo thời gian, một sự hiểu biết mới về sinh học của cơ thể người xuất hiện từ các hội thảo. Có rất nhiều điều làm chứng cho sự tồn tại của mỗi người, nhưng một trong những lý do đặc biệt tuyệt vời để trở thành một nhà khoa học là những gì bạn để lại bao gồm kiến thức mới. Lindenmann mất năm 2015, sống gần gấp đôi so với Isaacs, nhưng đối với cả hai cuộc đời, dài và ngắn, một năm bên nhau của họ, sự khám phá của interferon là một phần rất lớn của những gì họ để lại. Công việc của họ tồn tại vì rất nhiều người khác xây dựng trên nó. Tác giả Margaret Atwood đã từng viết: “Cuối cùng, tất cả chúng ta sẽ trở thành những câu chuyện.”⁶⁴ Lindenmann và Isaacs là những anh hùng khoa học vì câu chuyện của họ đã trở thành một câu chuyện khởi nguyên. Cuối cùng, sự tồn tại của interferon đã giúp thế giới thấy một loạt các protein hòa tan như nó có trong cơ thể cho cùng một mục đích: giao tiếp giữa các tế bào và mô cùng sự phối hợp của hệ miễn dịch. Bây giờ chúng ta biết rằng có hơn một trăm protein khác nhau như interferon, một số trong đó đã được nghiên cứu trên hàng ngàn phòng thí nghiệm trong khi những loại khác chỉ được phát hiện gần đây. Chúng được gọi chung là cytokine; chúng là hormone của hệ miễn dịch. Các tế bào miễn dịch của chúng ta tắm trong một nhóm các cytokine – một số bật hệ thống lên, một số khác tắt nó đi, nhiều loại thúc đẩy hoạt động của nó lên hoặc xuống một chút.⁶⁵ Mục đích của chúng là định hướng một đáp ứng miễn dịch để phù hợp với loại vấn đề, ở đây là nhiễm virus hoặc vi khuẩn, và kết nối hệ miễn dịch với các hệ thống cơ thể khác. Hoạt động của chúng cực kỳ phức tạp – có những cytokine điều hòa các cytokine – nhưng

như chúng ta hiện giờ sẽ thấy thật khó để cường điệu tầm quan trọng của chúng trong cách cơ thể hoạt động hoặc tiềm năng của chúng đối với các loại thuốc mới.

*

Tất cả các tế bào của con người có thể bị vi sinh vật xâm nhập và điều này thường gây hại: nhiều loại virus, như cúm hoặc bại liệt, giết chết tế bào vật chủ một khi chúng nhân lên (thường chúng chỉ rời đi để lây nhiễm tế bào khác). Các loại virus khác, như viêm gan B, giữ tế bào vật chủ của chúng sống nhưng gây ra sự hư hại bằng cách làm đảo lộn các phản ứng hóa học thông thường của tế bào, và một vài loại virus có thể làm cho tế bào trở thành ung thư. Để chống lại điều này, hầu hết tất cả các tế bào người có thể cảm nhận khi chúng bị mầm bệnh xâm chiếm, sử dụng thụ thể nhận dạng mẫu để phát hiện các dấu hiệu nhận biết của chúng. Như chúng ta đã thấy, một số loại thụ thể nhận dạng mẫu phát hiện mầm bệnh bằng cách khớp vào hình dạng phân tử xa lạ đối với cơ thể con người, chẳng hạn như lớp vỏ bên ngoài của virus hoặc vi khuẩn. Các thụ thể nhận dạng mẫu khác phát hiện sự hiện diện của mầm bệnh vì chúng khớp vào các phân tử, chẳng hạn như DNA, không xa lạ với cơ thể nhưng ở một vị trí mà chúng không nên có mặt, tiết lộ rằng chúng là một phần của mầm bệnh đang xâm nhập. Các tế bào đuôi gai có một tập hợp lớn các thụ thể nhận dạng mẫu khác nhau, làm cho chúng đặc biệt tinh nhuệ trong việc phát hiện các loại mầm bệnh xâm nhập khác nhau, nhưng hầu như tất cả các tế bào trong cơ thể có một số loại thụ thể nhận dạng mẫu. Khi bất kỳ thụ thể nhận dạng mẫu nào của tế bào khớp vào dấu hiệu nhận biết của mầm bệnh, điều này kích hoạt tế bào bắt đầu sản xuất interferon. Theo cách này, hầu như bất kỳ loại tế bào người có thể được cảm ứng để tạo ra interferon khi nó bị nhiễm virus.

Interferon chuyển tế bào bị nhiễm và các tế bào khác gần đó sang chế độ phòng thủ. Nó thực hiện điều này bằng cách chuyển đổi một bộ gen được gọi là các gen kích thích interferon.⁶⁶ Những gen này tạo ra protein giúp ngăn chặn vi khuẩn và các loại mầm bệnh khác và đặc biệt mạnh trong việc đối phó với virus: chúng có thể ngăn chặn virus xâm nhập vào các tế bào gần đó, ngăn chặn virus đã xâm nhập vào tế bào đi tới nhân tế bào (nơi chúng cần đến để nhân lên) và ngăn chặn virus chiếm đoạt bộ máy của tế bào để tạo ra các protein cần thiết cho bản sao mới của virus. Một protein tên là tetherin, chỉ là một trong những protein được tạo ra từ các gen kích thích bởi interferon, cản trở sự lây lan của bệnh tật trong cơ thể bằng cách giữ chặt virus, ví dụ HIV, cùng lúc nó cố gắng rời

khỏi một tế bào để lây nhiễm một tế bào khác.

Trong trường hợp một số virus, phản ứng này – đáp ứng miễn dịch bẩm sinh của chúng ta – là đủ để kiểm soát nhiễm trùng, nhưng thường thì điều này chỉ làm giảm nhiễm trùng trong vài ngày cho đến khi đáp ứng miễn dịch thích ứng của chúng ta – được dẫn dắt bởi các tế bào T và tế bào B của chúng ta – phát triển để loại bỏ hoàn toàn vấn đề và cung cấp khả năng miễn dịch lâu dài. Một lý do khiến một phản ứng bị kích thích bởi interferon thường không thể quét sạch nhiễm trùng là do các virus, và các loại mầm bệnh khác, chống lại tác dụng của nó. Chẳng hạn, HIV có thể phá hủy protein tetherin, để virus tự do di chuyển xa khỏi một tế bào và lây nhiễm sang tế bào khác.⁶⁷ Vấn đề này thực sự quan trọng, một trong mười gen tạo nên virus cúm – nói cách khác, 10% của tất cả những gì nó có – được dành cho việc chống lại các tác dụng của interferon. Chúng ta từng nghĩ rằng vị trí của các ngôi sao ảnh hưởng đến sức khỏe của chúng ta, nhưng sự thật là vi diệu hơn: cơ thể chúng ta bị nhốt trong một cuộc chạy đua vũ trang không ngừng với các mầm bệnh cực nhỏ.

Mỗi chúng ta phản ứng với mầm bệnh theo cùng một cách, nhưng chỉ ở mức độ tương đối. Lý do mà một số người trong chúng ta có nhiều khả năng bị ảnh hưởng nặng từ nhiễm trùng cúm là do sự thay đổi trong các gen đáp ứng interferon của chúng ta. Chẳng hạn, khoảng 1 trên 400 người châu Âu có một phiên bản không có chức năng của một trong những gen kích thích bởi interferon được gọi là IFITM3.⁶⁸

Thông thường, protein được tạo ra từ gen IFITM3 can thiệp vào cách virus cúm xâm nhập vào các tế bào, mặc dù vẫn chưa hiểu được một cách chính xác. (Chúng ta biết rằng gen này có chức năng tương tự ở động vật, bởi vì chuột được biến đổi gen để thiếu gen này dễ bị nhiễm trùng hơn.) Và những người có phiên bản không có chức năng của gen này sẽ thiếu đi thành phần của hàng rào miễn dịch chống virus. Trong năm 2012, dạng không có chức năng của gen này đã được thấy là đặc biệt phổ biến ở những người nhập viện do nhiễm cúm. Những người được chăm sóc đặc biệt có khả năng có gen khiếm khuyết gấp mười bảy lần.⁶⁹ Các biến thể của gen này cũng đặc biệt phổ biến ở người Nhật Bản và người Trung Quốc.⁷⁰ Vì điều này, người Nhật Bản và Trung Quốc có thể có nguy cơ cao hơn mắc bệnh nặng từ cúm, nhưng điều này vẫn cần được kiểm tra trực tiếp.⁷¹

Tuy nhiên, hầu hết những người có gen IFITM3 bị rối loạn chức năng sẽ vẫn có thể chống lại nhiễm cúm mà không có vấn đề gì, vì

nó là một trong nhiều thành phần của đáp ứng miễn dịch của chúng ta. Trên thực tế, thậm chí có thể có ích khi thiếu gen IFITM3 có chức năng trong các bệnh khác, chẳng hạn như các tình trạng mà đáp ứng miễn dịch là nguyên nhân của vấn đề. Thật vậy, thực tế là có sự phổ biến cao như vậy của biến thể di truyền này ở người Nhật Bản và Trung Quốc có thể gợi ý rằng có một số tình huống phổ biến hơn ở một phần của thế giới trong đó biến thể này mang lại lợi ích.

Mặc dù chúng ta không hoàn toàn hiểu được tình huống này, có ít nhất hai cách khác nhau để chúng ta có thể khai thác những gì chúng ta biết. Đầu tiên, chúng ta có thể ưu tiên tiêm phòng mọi người dựa trên cấu trúc di truyền của họ, nhằm vào những người đang có nguy cơ đáp ứng xấu hơn nếu họ bị nhiễm bệnh. Bây giờ, chúng ta không sàng lọc gen thường xuyên, và nó có thể không thực sự hiệu quả ở khía cạnh kinh tế để tăng khả năng phân tích di truyền chỉ cho bệnh cúm, vì dù sao cung cấp vaccine cho mọi người sẽ rẻ hơn. Nhưng đây có thể là những gì sắp diễn ra, khi phân tích di truyền ngày càng phổ biến hơn. Peter Openshaw, trưởng nhóm nghiên cứu về cúm tại trường Imperial College London, nghĩ rằng nó có thể đặc biệt hữu ích khi sàng lọc những người có nguồn gốc Trung Quốc hoặc Nhật Bản cho những ai mà các biến thể trong gen IFITM3 là phổ biến.⁷²

Cách thứ hai mà kiến thức này hữu ích là chỉ ra một cách để giải quyết bệnh cúm mà không cần vaccine – có thể là cần thiết trong đại dịch cúm bất ngờ – bằng cách tăng cường đáp ứng interferon của chúng ta. Điều này đã cho thấy hiệu quả trên tế bào chuột: lượng protein được tạo ra bởi gen phản ứng interferon IFITM3 đã được tăng lên trong các tế bào chuột (bằng cách ức chế một enzyme thường hạn chế nó) dẫn đến tăng sự bảo vệ mà nhờ đó các tế bào chuột có thể chống lại nhiễm cúm.⁷³ Đây có thể là tin vui với chuột, nhưng ý tưởng này vẫn chưa hữu ích về mặt y tế đối với con người vì chúng ta không biết cách tăng cường protein IFITM3 của con người.⁷⁴ Cần có thêm hiểu biết cho vấn đề này.

Mặc dù interferon không đủ tốt như được cường điệu là một phương thuốc chữa trị ung thư, nhưng nó có vai trò quan trọng trong điều trị ung thư hắc tố và một số loại bệnh bạch cầu, thường được tiêm nhiều lần một tuần.⁷⁵ Tính đến tháng 7 năm 2015, vẫn còn hơn một trăm thử nghiệm lâm sàng mở để đánh giá việc sử dụng interferon chống lại một số loại bệnh ung thư.⁷⁶ Lý do chính khiến interferon không hoạt động tốt như chúng ta đã từng hi vọng vì nó không ngăn chặn các tế bào ung thư một cách trực tiếp. Bây giờ chúng ta biết rằng hầu hết, nếu không phải tất cả,

cách interferon giúp chống lại ung thư là kích thích hệ miễn dịch. Vấn đề là các tế bào ung thư không dễ dàng bị hệ miễn dịch của chúng ta phát hiện – vì dấu sao, chúng cũng là các tế bào của chính cơ thể đã bị hỏng hơn là xa lạ với cơ thể – và do đó, có một giới hạn về độ lớn mà một đáp ứng miễn dịch có thể được tăng cường nhờ interferon.

Có nhiều loại interferon khác nhau – ít nhất là mười bảy loại – được sản xuất bởi các tế bào khác nhau trong cơ thể.⁷⁷ Hầu hết các tế bào của chúng ta có thể tạo ra loại interferon mà Lindenmann và Isaacs đã phát hiện – ngày nay được gọi là interferon alpha – để hạn chế sự lây lan của nhiễm trùng.⁷⁸ Ngày nay, interferon alpha là một phần của điều trị nhiễm trùng viêm gan B và C.⁷⁹ Các dạng khác của interferon chuyên biệt hơn: Chẳng hạn, interferon gamma được sản xuất chủ yếu bởi một số loại bạch cầu để khuếch đại một đáp ứng miễn dịch đang diễn ra. Các gen được từng loại interferon kích hoạt đang được phân loại trong một cơ sở dữ liệu trực tuyến ngày càng mở rộng.⁸⁰ Nhiều cytokine khác, được phát hiện sau interferon, được gọi là interleukin, được đặt tên cho các protein hoạt động *giữa* các bạch cầu.⁸¹ Viết tắt là IL, mỗi loại interleukin được ấn định một con số, IL-1, IL-2, IL-3, v.v... hiện lên đến IL-37.⁸² Giống như interferon, một số trong các cytokine này cũng có các phiên bản hơi khác nhau (Chẳng hạn, IL-1 có phiên bản alpha và dạng beta), và một số cytokine được đánh số khác nhau có những đặc điểm chung, do đó có gia đình IL-1 bao gồm IL-18 và IL-33 chẳng hạn. Tác động của tất cả các cytokine này trong cơ thể là tuyệt vời.⁸³

Mỗi cái có vô số tác dụng đặc hiệu và ở đây chỉ là một ví dụ: trong số các tế bào khác, IL-1 hoạt động trên bạch cầu trung tính, là những tế bào miễn dịch phong phú nhất trong mạch máu. Bạch cầu trung tính được chuyển đến vết cắt hoặc vết thương trong vòng vài phút.⁸⁴ Chúng có thể bắt giữ mầm bệnh và tiêu diệt chúng trực tiếp. Nhưng một trong những điều đặc biệt tuyệt vời mà bạch cầu trung tính giúp bảo vệ chúng ta là chúng bắn ra một mạng dính, hoặc lưới, được làm từ các chuỗi DNA và protein, để bắt mầm bệnh di chuyển qua.⁸⁵ Hãy nghĩ đến Người nhện, nhưng ở quy mô rất nhỏ của các tế bào và mầm bệnh. Những mạng lưới này có chứa chất chống mầm bệnh giết chết mầm bệnh bị bắt giữ. Bạch cầu trung tính có tuổi thọ ngắn, chỉ khoảng một ngày trong máu, nhưng tại vị trí bị nhiễm trùng, cytokine IL-1 tăng tuổi thọ của chúng đáng kể để chúng có thể chiến đấu, bắn ra các mạng lưới và tiêu diệt mầm bệnh lên đến năm ngày.⁸⁶

Một ví dụ khác, IL-2 có tác dụng mạnh mẽ lên các tế bào bạch cầu

khác, chẳng hạn như các tế bào tiêu diệt tự nhiên NK (Natural Killer cell), một loại tế bào bạch cầu đặc biệt lão luyện trong việc tiêu diệt tế bào ung thư và một số loại tế bào bị nhiễm virus.⁸⁷ (Tôi đã viết chi tiết về các tế bào bạch cầu này trong cuốn sách đầu tiên *Gen tương hợp*.) Trong phòng thí nghiệm của tôi, chúng tôi thường sử dụng IL-2 để kích hoạt các tế bào này, phân lập chúng khỏi máu. Thật dễ dàng để thấy tác dụng của IL-2 bằng cách xem chúng dưới kính hiển vi. Khi IL-2 được thêm vào, những tế bào này kéo dài từ một hình cầu thành hình chữ Y và thay đổi từ không hoạt động trong đĩa nuôi cấy sang bò theo nghĩa đen, đầu phía trước của tế bào đẩy vào bề mặt của đĩa trong khi phần phía sau buông ra, đẩy tế bào về phía trước, thăm dò các tế bào bị bệnh để tấn công. Chẳng hạn, nếu một tế bào tiêu diệt tự nhiên gặp một tế bào bị bệnh, một tế bào ung thư hoặc bị nhiễm virus tế bào, nó sẽ bám vào tế bào đó, phủ trùm lên nó và, trong vòng vài phút, sẽ tiêu diệt nó. Tế bào bạch cầu sau đó tách ra khỏi mảnh vỡ của tế bào bệnh chết – trông giống như một mớ hỗn độn trên kính hiển vi – và tìm kiếm các tế bào khác để tấn công.

Một trong những cytokine giúp dừng đáp ứng miễn dịch là IL-10. Được phát hiện vào năm 1989, phân lập vào năm 1990 và nghiên cứu bởi hàng ngàn nhà khoa học kể từ đó, giờ đây chúng ta biết được rằng cytokine này giúp bảo vệ cơ thể chống lại các đáp ứng miễn dịch không mong muốn.⁸⁸ IL-10 kiềm chế viêm khi nhiễm trùng đã được loại bỏ và ra tín hiệu cho quá trình chữa lành cơ thể, sửa chữa hư hỏng mô, được bắt đầu. IL-10 cũng quan trọng trong ruột của chúng ta, nơi nó giữ cho các tế bào miễn dịch ở trạng thái tương đối trơ để ngăn ngừa phản ứng không mong muốn chống lại vi khuẩn vô hại. Chuột biến đổi gen thiếu IL-10 bị mắc bệnh viêm ruột.⁸⁹ Ở người, đáp ứng miễn dịch đường ruột quá mức có thể gây ra bệnh viêm ruột Crohn và viêm loét đại tràng, ảnh hưởng tới hơn 300.000 người ở Anh.⁹⁰

Kiến thức của chúng ta về cytokine dẫn đến một ý tưởng lớn trong y học: kiểm soát nồng độ của chúng trong cơ thể để tăng cường hệ miễn dịch, chống lại nhiễm trùng hoặc ung thư, hoặc làm suy giảm đáp ứng miễn dịch như điều trị cho một bệnh tự miễn. Như chúng ta đã thấy, tăng cường hệ miễn dịch với interferon đã thành công một phần, nhưng có vô số các cytokine khác có thể được thử. Một người tiên phong – một số người nói người tiên phong ấy⁹¹ – trong tăng cường đáp ứng miễn dịch cơ thể với bệnh ung thư là Steven Rosenberg.

Rosenberg trở thành trưởng khoa phẫu thuật tại Viện Ung thư Quốc gia, Bethesda, Mỹ, vào ngày 1 tháng 7 năm 1974, ở tuổi ba

mười ba, quản lý gần một trăm nhân viên và ngân sách hàng năm hàng triệu đô-la. Ông đã gắn bó với nơi này từ thời điểm đó – bởi vì ông cảm thấy đó là “nơi lý tưởng để làm khoa học cơ bản một cách vững chắc và mang nó đến ứng dụng lâm sàng”⁹² – và là đồng tác giả của hơn 800 bài báo khoa học.⁹³ Trong cuốn sách tuyệt vời, *Nhiều loạn trong máu (Commotion in the Blood)*, về những người tiên phong trong các liệu pháp miễn dịch, nhà văn khoa học Stephen S. Hall gọi Rosenberg là người “vô cùng tự tin”. Hall nói, “Đối với một số người, ông ta có thể đã đẩy quá xa và quá nhanh; đối với những người khác, ông ta chỉ là người phù hợp để thực hiện công việc nặng nhọc trong một lĩnh vực với danh tiếng là hi sinh quá nhiều chuột để cứu quá ít mạng sống của con người.”⁹⁴ Rosenberg nói về bản thân: “Tôi biết tôi tập trung. Có lẽ tập trung là một từ khác chỉ sự tàn nhẫn.”⁹⁵ Ông cẩn thận với thời gian của mình: “Tôi hiếm khi tham dự các hội nghị lớn; nếu tôi đi, tất cả chỉ là thực hiện bài nói rồi rời đi.”⁹⁶

Sự tập trung của ông – “Tôi muốn chữa bệnh ung thư cho tất cả những ai từng bị” – xuất phát từ một bệnh nhân mà ông gặp trong khi đào tạo phẫu thuật năm 1968.⁹⁷ Mười hai năm trước, bệnh nhân này đã phải cắt bỏ một khối u lớn nhưng bác sĩ phẫu thuật lại tìm thấy các khối u khác không thể loại bỏ. Bệnh nhân được cho biết là không thể làm gì hơn; ông bị gửi trả về nhà chờ chết. Nhưng mười hai năm sau, ông ấy ở đây, nói chuyện với Rosenberg. Rosenberg đã có thể dễ dàng bỏ qua trường hợp này như một ca chẩn đoán nhầm, nhưng ông đã nghiên cứu các hồ sơ, kiểm tra bệnh nhân một cách cẩn thận, và xem xét kỹ lưỡng các phiến kính hiển vi cũ mà ông tìm thấy trong kho lưu trữ của bệnh viện.⁹⁸ Không có sự lầm lẫn nào cả. Người này đã có một vài khối u lớn và, dù không được điều trị, người này đã phục hồi một cách kỳ diệu. Sự thoái lui tự phát của ung thư di căn là một trong những sự kiện hiếm hoi được biết đến trong y học.⁹⁹ Làm thế nào điều này xảy ra? “Yếu tố quan trọng nhất của khoa học tốt,” Rosenberg đã viết sau đó, “là đặt một câu hỏi quan trọng. Đây là một câu hỏi quan trọng.”¹⁰⁰

Ông cho rằng đó là vì hệ miễn dịch của bệnh nhân. Trong nỗ lực đầu tiên của mình với liệu pháp điều trị ung thư, ông đã lấy máu từ bệnh nhân và đưa nó cho một người khác, một cựu chiến binh già đang hấp hối vì ung thư dạ dày, để xem liệu nó có giúp ích gì không. Bệnh nhân cựu chiến binh nói đùa rằng ông đã bắn nhiều loạt đạn suốt đời lính và rằng ông đang đợi một loạt có kết quả tốt.¹⁰¹ Nhưng nó đã không hiệu quả, và ông đã chết trong vòng hai tháng. Chính Rosenberg sau đó đã thừa nhận rằng ý tưởng này thật ngây thơ – “hầu như lúng túng trước sự đơn giản của nó”¹⁰² –

Tiếp theo, Rosenberg đã thử tất cả các loại liệu pháp thử nghiệm khác nhau. Một loại liên quan đến việc phân lập các tế bào miễn dịch từ máu của bệnh nhân, nuôi chúng trong phòng thí nghiệm để tăng số lượng và sau đó truyền chúng trở lại vào máu bệnh nhân. Để nuôi cấy tế bào miễn dịch trong phòng thí nghiệm, Rosenberg xây dựng dựa trên khám phá rằng cytokine IL-2 có thể được sử dụng để kích thích tế bào miễn dịch ở người nhân lên. Các điều kiện chính xác trong đó các tế bào miễn dịch có thể được nuôi cấy phải được tính toán bằng phương pháp thử sai – thậm chí ngày nay, việc nuôi cấy tế bào người cũng nhiều thử thuật không kém gì một ngành khoa học riêng biệt. Và ngay cả với số lượng lớn các tế bào miễn dịch, nó không rõ ràng rằng chúng sẽ sống sót khi được đưa trở lại bệnh nhân hay bao toàn được khả năng tiêu diệt khối u của bệnh nhân. Có rất nhiều ẩn số trong những gì Rosenberg đang cố gắng đến mức hầu hết các nhà khoa học thậm chí đã không xem xét ý tưởng của một chương trình tham vọng như vậy, nhưng cho dù có bao nhiêu “nếu và nhưng”, Rosenberg bị thúc đẩy bởi một ý nghĩ; rằng *nếu* tình hình thuận lợi, ông sẽ có thể chữa được ung thư.

Không ai trong số sáu mươi sáu bệnh nhân đầu tiên của Rosenberg được cứu bởi các liệu pháp thử nghiệm của ông. Sau đó, vào năm 1984, bệnh nhân thứ sáu mươi bảy của ông, Linda Taylor, bước vào. Là một sĩ quan hải quân ở tuổi ba mươi ba, cô đã đến gặp Rosenberg khi được chẩn đoán ung thư hắc tố di căn, một căn bệnh ung thư tấn công da cũng như các cơ quan khác.¹⁰⁴ Hai năm trước đó, cô đã được chẩn đoán sau khi một nốt ruồi xuất hiện và cô đã được nói là còn mười bảy tháng để sống. Cô đã thử một liều interferon, nhưng nó đã không giúp được gì.¹⁰⁵ Một mối lo ngại vì các phương pháp điều trị không có tác dụng, cô nghĩ rằng du lịch đến châu Âu có thể là cách tốt nhất sử dụng khoảng thời gian còn lại của mình. Nhưng gia đình đã động viên cô tiếp tục chiến đấu – và để xem Rosenberg có thể làm gì.

Rosenberg điều trị cho cô bằng cách truyền tế bào bạch cầu của chính cô và một liều cytokine IL-2 cao.¹⁰⁶ Quá trình điều trị hoàn toàn không dễ dàng; ba liều IL-2 mỗi ngày và truyền tế bào miễn dịch mỗi hai hoặc ba ngày. Taylor nôn liên hồi, cảm thấy quá yếu để gặp gia đình và khó thở. Có lần cô ngừng thở. Mạch của cô giảm, chỉ đập hai mươi nhịp một phút và cô đã sống sót chỉ nhờ hồi sức cấp cứu. Rosenberg dồn ép những gì cơ thể của Taylor có thể nhận vì ông quyết tâm tìm hiểu xem liệu điều trị thử nghiệm của ông có chút hứa hẹn nào không. Sau sáu mươi sáu lần

thất bại, ông biết rằng những nỗ lực của mình sẽ phải chấm dứt sớm nếu ông không thấy bất kỳ dấu hiệu thành công nào.¹⁰⁷ Ông đã cho Taylor các liều IL-2 cao hơn nhiều so với liều đã được sử dụng với bất cứ ai trước đây.

Hai tháng sau, Taylor nói với Rosenberg rằng cô cảm thấy các khối u của mình đang biến mất. Và cô đã đúng. Khối u của cô đã chết và các khối tế bào ung thư chết đang được dọn đi khỏi cơ thể của cô. Mọi người nghĩ rằng khối u của cô có thể sẽ quay lại. Nhưng chúng không. Taylor đã được chữa khỏi ung thư.¹⁰⁸

Mối thù giữa loài người và ung thư là đặc biệt. Một người được cứu bởi một loại thuốc mới trở thành tin tức quốc tế. Câu chuyện về Taylor xuất hiện trên trang đầu các tờ báo trên toàn cầu.¹⁰⁹ Thậm chí một cách khôn ngoan, Rosenberg đã cố gắng hạ giọng trên tờ *New York Times*: “đây là bước đầu tiên đầy hứa hẹn”.¹¹⁰ Trong cuốn tự truyện của mình, ông đã mô tả cảm giác của mình lúc đó là “thỏa mãn. Không phải đắc thắng hoặc tự mãn... Sự thỏa mãn nói lên điều gì đó vào sâu thẳm bên trong bản thân, sự hoàn thành, sự bình yên và sự hoàn thành sâu hơn chiến thắng có thể đạt tới.”¹¹¹ Ba mươi năm sau, Taylor đã quay lại thăm Rosenberg và khoảnh khắc đó được ghi lại trong một bộ phim tài liệu truyền hình. Họ ôm nhau, cảm xúc dâng trào và cô đã nói, “Tôi không bao giờ khóc, trừ lúc gần ông.”¹¹²

Các thử nghiệm với số bệnh nhân lớn hơn cho thấy IL-2 là thành phần quan trọng trong điều trị của Rosenberg, không phải là các tế bào miễn dịch.¹¹³ Nhưng than ôi, nó cũng sớm trở nên rõ ràng rằng IL-2 không phải là một loại thuốc kỳ diệu. Chưa đầy một năm sau thành công của Rosenberg với Taylor, một bệnh nhân khác được dùng IL-2 liều cao đã chết. Bệnh nhân có nhiều khối u – hai mươi trong gan – và chỉ sống được vài tháng, nhưng điều trị thử nghiệm của Rosenberg đã làm người đàn ông này tử vong. IL-2 đã cản trở miễn dịch bình thường của cơ thể người này chống lại nhiễm khuẩn và làm cho dịch ngập một phần phổi. “Đó là một khoảng thời gian đen tối,” Rosenberg viết sau đó.¹¹⁴ Mẹ của bệnh nhân không đổ lỗi cho Rosenberg nhưng đã viết thư cho ông về cuộc sống của con trai bà. Với Rosenberg, được nuôi dạy bởi cha mẹ theo Do Thái giáo, cử chỉ này nhắc nhở ông về những điều ông đã học được về thảm sát Holocaust: rằng “những người đã chịu cảnh đó sợ nhất là không được nhớ đến”.¹¹⁵

IL-2 dường như hoặc giúp bệnh nhân hồi phục một cách ngoạn mục hoặc là một bi kịch – và cả Rosenberg và bất kỳ ai khác đều không thể dự đoán được. Nhiều thử nghiệm lâm sàng khác, lớn và

nhỏ, đã chứng minh rằng IL-2 là tốt nhất trong điều trị cho những người bị ung thư hắc tố hoặc ung thư thận tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng chung đối với các loại ung thư thay đổi giữa các nghiên cứu khác nhau, nhưng khoảng 5–20%.¹¹⁶ Một phần nhỏ những người đáp ứng không thấy có dấu hiệu còn sót lại của tế bào ung thư; họ thực sự được chữa khỏi.

Tại sao IL-2 chỉ hoạt động đối với một số loại ung thư chưa được hiểu một cách rõ ràng. Ung thư hắc tố, loại ung thư mà Taylor mắc phải, liên quan nhiều đột biến hơn hầu hết các bệnh ung thư khác. Vì vậy, lý do tại sao IL-2 giúp chống lại ung thư hắc tố hơn hầu hết các bệnh ung thư khác có thể là vì số lượng đột biến lớn của chúng đánh dấu các tế bào ung thư hắc tố đặc biệt khác với các tế bào khỏe mạnh, làm cho chúng tương đối dễ dàng bị hệ miễn dịch phát hiện và phản ứng chống lại. Nguyên do một số bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị bằng IL-2, nhưng những người khác thì không, vẫn còn chưa rõ, đáng tiếc là như vậy. Điều đó là có thể do phương pháp điều trị có hiệu quả tốt nhất ở những người có mức độ đáp ứng miễn dịch đang tiếp diễn chống lại khối u của họ, cần phải tăng cường điều trị.

Nhìn chung, nhóm tiên phong này, từ Lindenmann và Isaacs đến Gutterman và Rosenberg, đã phát hiện ra sự tồn tại, và sau đó là sức mạnh, của các cytokine. Họ gieo những hạt mầm khoa học lớn lao – liệu pháp miễn dịch ung thư – hiện đã có hàng trăm nhánh, mỗi nhánh nghiên cứu cách khác nhau để thúc đẩy đáp ứng miễn dịch của chúng ta chống lại bệnh ung thư. Rất nhiều cách điều trị ung thư, với nhiều liệu pháp đang lò dò, chính là kết quả. Chúng ta sẽ trở lại với những thành tựu này sau. Bây giờ chúng ta sẽ chuyển sang một cuộc cách mạng trị liệu hoàn toàn khác xuất phát từ sự hiểu biết của chúng ta về cytokine, không phải trong chống lại ung thư nhưng để điều trị các bệnh tự miễn, không phải bằng cách tăng cường miễn dịch, mà là ngăn chặn nó. Hãy cùng bước vào thế giới chất *kháng* cytokine.

Chương 4

Bom tấn triệu đô

CÁC LOẠI THUỐC MỚI thường bắt đầu với những ý tưởng lớn và Sir Marc Feldmann đã có một ý tưởng như vậy. Sinh ra ở Ba Lan vào tháng 12 năm 1944, gia đình ông chuyển đến Pháp ngay sau chiến tranh, và sau đó đến Úc khi Feldmann lên tám. “Người nhập cư có động lực rất mạnh để làm việc chăm chỉ và thành công,” ông nghĩ, thừa hưởng tinh thần làm việc từ cha mình, người đã làm việc nhiều giờ trong vai trò một kế toán ban ngày và học vào ban đêm.¹ Tại trường y ở Melbourne, Feldmann đã chán ngán việc học vẹt về giải phẫu người, nhưng luôn rung động bởi những điều không chắc chắn và những ý tưởng mới nổi mà ông thấy trong các bài báo khoa học. Đó là khoảng thời gian ông làm nghiên cứu tiến sĩ tại Viện Walter và Eliza Hall ở Úc – “nạp đầy năng lượng với cả phê và âm nhạc của nhóm Rolling Stones”² – ông đã bước những bước thực sự đầu tiên trên hành trình hướng tới sự đóng góp to lớn cho miễn dịch học, cuối cùng là giảm nỗi đau cho hàng triệu người và khai sinh ra cái mà bây giờ là một nền công nghiệp hàng tỉ đô-la.

Câu chuyện bắt đầu với một cảm giác không hài lòng. Khoảng thời gian đó, một đáp ứng miễn dịch xác định được rằng có liên quan đến nhiều tế bào khác nhau – được nhấn mạnh nhờ khám phá của Steinman về các tế bào đuôi gai (Chương 2) – và, nhìn xuống kính hiển vi của mình, Feldmann thấy rằng các tế bào miễn dịch là động và có thể di chuyển qua lại.³ Ngược lại, nghiên cứu mà ông đang thực hiện về những tế bào miễn dịch bị cô lập này dường như quá giản lược, quá xa với những gì thực sự xảy ra trong cơ thể. “Các khái niệm được tạo ra trong một trường hợp chính xác thường không ngoại suy thành phức tạp và thực tế không giản lược,” sau này ông đã viết.⁴ Tất nhiên, tất cả các thí nghiệm khoa học được đơn giản hóa theo một cách nào đó; không thể mang lại

hiều kết luận – nếu có bất cứ điều gì – từ kết quả của chúng mà không tách rời ở một mức độ nào đó một khía cạnh cụ thể của tổng thể với những ảnh hưởng mà chúng ta muốn nghiên cứu. Nhưng quan điểm của Feldmann là ông muốn biết những gì xảy ra trong cơ thể, trên toàn hệ thống, không chỉ những gì đang diễn ra bên trong một loại tế bào miễn dịch. Suy nghĩ của ông chuyển sang cách các tế bào miễn dịch khác nhau giao tiếp với nhau.

Để nghiên cứu điều này, ông đã thiết lập một bình cầu có hai ống thủy tinh, cái này ở bên trong cái kia, có màng xốp ở hai đầu của cả hai ống, và làm đầy bình cầu bằng môi trường nuôi cấy. Môi trường có thể chảy tự do qua màng nhưng các hạt lớn hơn, như các tế bào, thì không thể. Với thiết lập này, ông có thể tạo ra các loại tế bào miễn dịch ở trong ống bên trong và bên ngoài và giữ chúng tách rời nhau, đồng thời cho phép chúng tiếp xúc cùng một môi trường nuôi cấy. Ông đã thiết lập nhiều bình cầu thế này và bằng cách so sánh những gì xảy ra ở bên trong chúng với những bình không có ống riêng biệt để các tế bào di chuyển xung quanh và tương tác với nhau một cách tự do, ông có thể đánh giá loại đáp ứng miễn dịch nào cần tương tác trực tiếp giữa các tế bào và loại nào có thể được kích hoạt bởi dịch tiết từ tế bào vào trong chất lỏng. Một số ít các nhà khoa học khác đang thực hiện các thí nghiệm tương tự trên toàn cầu, và mặc dù họ gần như không hiểu gì về chất lỏng một cách cụ thể, về cơ bản tất cả họ đều đang nghiên cứu các ảnh hưởng của cytokine. Vào năm 2016, tôi đã hỏi Feldmann rằng ông ấy đã học được gì từ những thí nghiệm ban đầu đó, và ông trả lời, với một tiếng cười khúc khích: “Chúng tôi đã phát hiện ra rằng cuộc sống thật phức tạp.”⁵

Feldmann là một trong những người tiên phong có mặt tại hội thảo đầu tiên về cytokine năm 1976, trong số khoảng bốn mươi nhà khoa học, đã tập hợp trong một khách sạn gần Viện Y học Quốc gia Mỹ nhằm mục đích thiết lập một bức tranh rõ nét về cytokine. Đây là một nhiệm vụ gần như vô vọng tại thời điểm ban đầu, bởi vì không có cách nào để phân lập các cytokine khác nhau và từ đó thiết lập xem liệu có nhiều tác động khác nhau trên từng loại tế bào miễn dịch do một hoặc một vài cytokine hay không.⁶ Chỉ sau khi gen cytokine được phân lập, cho phép các protein cytokine khác nhau được sản xuất riêng rẽ, thì tác dụng của từng loại mới có thể được nghiên cứu một cách hệ thống. Điều này cho thấy mỗi cytokine có nhiều hoạt động đa dạng, đó là một ý tưởng gây tranh cãi lúc ban đầu bởi vì người ta thường nghĩ rằng mỗi loại protein trong cơ thể chỉ làm một công việc.⁷ Nhiều từ viết tắt được sử dụng để đặt tên cytokine đã phải bỏ đi vì hóa ra một vài trong số chúng áp dụng trên cùng một phân tử. Cuối cùng, với các

công cụ trong tay để phân tích chính xác thể giới cytokine, sự phân kích của một cơn sốt vàng xảy ra sau đó, kích thích (hoặc gây say, tùy thuộc vào cách bạn nhìn nhận những thứ như vậy) một số nhà khoa học bị thu hút bởi triển vọng về tiền bạc và danh tiếng.

Sự thuần khiết ngầm định về đạo đức khoa học đã bị ảnh hưởng vào tháng 10 năm 1984 tại hội thảo thứ tư về cytokine. Tại một khu nghỉ mát biệt lập ở Bavaria Alps, Philip Auron, phòng thí nghiệm của Charles Dinarello ở Viện Công nghệ Massachusetts (MIT) tuyên bố rằng nhóm của ông đã phân lập gen cho một trong các dạng cytokine tên là IL-1.⁸ Một nhà khoa học, người đang theo dõi phía dưới khán phòng nhớ rất rõ sự phấn khích,⁹ và một người khác nhớ lại “thời khắc trọng đại của hội thảo”.¹⁰ Khi bắt đầu bài phát biểu của mình, chủ tọa phiên họp tuyên bố rằng cấm chụp ảnh, điều kiện mà Auron đưa ra trước khi ông đồng ý trình bày dữ liệu của mình. Trong cuộc nói chuyện của mình, Auron đã chiếu nhanh về trình tự gen của IL-1.¹¹ Ngay sau khi bài diễn thuyết của Auron kết thúc, ai đó đã lao đến micro dành cho khán giả và hét lên “Cái này không phải là IL-1.”¹²

Người chen ngang là Christopher Henney, người đã đồng sáng lập công ty công nghệ sinh học Immunex, có trụ sở tại Seattle vào năm 1981.¹³ Henney đã gần bốn mươi tuổi khi bắt đầu Immunex với đồng nghiệp Steven Gillis, cả hai sau đó tại Trung tâm nghiên cứu ung thư Fred Hutchinson của Seattle. “Tôi không thể thấy bản thân mình làm điều tương tự thể này trong hai mươi lăm năm nữa,” Henney nói. “Một số kẻ được uốn tóc, đeo dây chuyền vàng xung quanh cổ, và theo đuổi phụ nữ. Tôi đã quyết định thành lập một công ty.”¹⁴ Trước micro khán giả, Henney tuyên bố rằng công ty của mình đã phân lập gen IL-1 và trình tự mà Auron vừa đưa ra không phải là nó.¹⁵ Auron yêu cầu Henney cho xem những gì ông ta nghĩ là gen chính xác cho IL-1. Nhưng Henney từ chối và trở về chỗ ngồi của mình.

Một bản tóm tắt của hội thảo, được xuất bản ngay sau đó, ghi lại rằng sự bất lịch sự này là điều đáng ngạc nhiên nhất... đặc biệt là khi Christopher Henney đã có một sự nghiệp hàn lâm dài và nổi bật trước khi gia nhập Immunex.¹⁶ Ngay sau sự kiện, Immunex đã xuất bản các chuỗi của hai dạng của gen IL-1, alpha và beta, trên tạp chí *Nature*. Một trong số này trên thực tế giống hệt với gen mà các nhà nghiên cứu MIT đã tìm thấy và công bố tại hội thảo.¹⁷ Nhóm MIT đã xuất bản một lá thư trên *Nature* nói rằng điều này chứng tỏ họ đã đúng từ đầu và Immunex không có lý do gì để gây ra sự phản nộ như vậy tại hội thảo về cytokine.¹⁸ Nhưng đầu chỉ

niềm kiêu hãnh bị đe dọa. Có một công ty công nghệ sinh học nhỏ, Cistron, đang làm việc với nhóm MIT. Họ và Immunex đều vội vã xin cấp bằng sáng chế quanh các gen IL-1. Tìm hiểu sâu hơn vào việc ai đã làm gì và khi nào, để giải quyết cuộc tranh chấp bằng sáng chế cho thấy đây không phải là một trường hợp đơn giản của cạnh tranh khoa học bình thường.

Cistron cáo buộc rằng Immunex đã lừa dối. Họ tuyên bố rằng đồng sáng lập của Immunex, Gillis đã có được thông tin về một trong các gen IL-1 khi ông ta được *Nature* gửi bài báo của nhóm MIT để bình duyệt, đáng ra đó phải là một quá trình bí mật.¹⁹ *Nature* từ chối bài viết này trên cơ sở của các bình duyệt họ nhận được về nó. Điều quan trọng là đơn xin cấp bằng sáng chế của Immunex bao gồm các lỗi trong trình tự gen giống hệt với các lỗi được tìm thấy trong bản thảo của bài báo từ MIT – một điều rất khó xảy ra tình cờ. Cistron cáo buộc rằng điều này đã chứng minh Immunex đã nộp bằng sáng chế cho IL-1 bằng cách sử dụng dữ liệu di truyền mà họ đã được gửi để bình duyệt. Immunex phản bác rằng đó là một lỗi văn thư đơn giản. Và các luật sư của họ đã xây dựng một bộ hồ sơ tuyên bố rằng trên thực tế, dù sao thì không có quy tắc cứng nào về sự bảo mật trong quá trình bình duyệt các bài báo khoa học.²⁰

Phải mất mười hai năm để khúc mắc được giải quyết và thỏa thuận cuối cùng là Immunex chỉ trả 21 triệu đô-la cho Cistron.²¹ Theo như báo cáo, cả Henney và Gillis đã bỏ tiền túi ra thanh toán.²² Vào thời điểm đó, Cistron đã phá sản, và giá trị của các bằng sáng chế đang tranh chấp dù sao cũng đã trở nên hạn chế khi IL-1 liệu cao tỏ ra độc hại.²³ Mặt khác, Immunex đã phát hiện ra và nghiên cứu một danh sách dài các gen quan trọng trong hệ miễn dịch và năm 2002 công ty đã được mua bởi một công ty công nghệ sinh học khác, Amgen, với giá 16 tỉ đô-la.²⁴ Henney và Gillis chuyển sang làm giám đốc của một số công ty công nghệ sinh học khác.

Một năm trước sự kiện IL-1 trên dãy Alps – trong khi đội ngũ của Immunex và nhóm của Dinarello tại MIT đang chạy đua để phân lập các gen cytokine – Feldmann đang đi nghỉ ở một thị trấn nhỏ đặc trưng bởi một tàn tích lâu đài thế kỷ 15 trên bờ biển Costa Brava của Tây Ban Nha. Thư giãn và rời xa sự ồn ào, ông đã có thoáng giác ngộ. Ông lo lắng rằng những kỳ nghỉ dài thường bị khuếch từ trong các phòng thí nghiệm ngày nay: sau này ông đã viết, “Các kỳ nghỉ mang lại không chỉ cơ hội để tận hưởng bên gia đình, bạn bè và sự trống rỗng của hành tinh chúng ta, mà nó còn là thời gian để suy nghĩ một cách sáng tạo và chiến lược.”²⁵ Ý tưởng

lớn, mà ông đã công bố sau đó trên *Lancet*, là về nguồn gốc của bệnh tự miễn.²⁶

Ông ngẫm nghĩ, liệu các tế bào miễn dịch có thể kích hoạt lẫn nhau thông qua bài tiết cytokine đến mức kích thích trở thành tự duy trì, tạo ra một vòng luẩn quẩn gây kích thích quá mức hệ miễn dịch và làm cho nó gây hại cho cơ thể. Đây là một ý tưởng mới mạnh mẽ. Ông nhớ lại, mặc dù ông có rất ít bằng chứng rằng việc đó là đúng, tuy nhiên ông vẫn xuất bản nó với “kiểu hơi quá tự tin của thanh niên”.²⁷ Ngày nay, sẽ gần như không thể xuất bản một ý tưởng như vậy mà không có rất nhiều dữ liệu hỗ trợ, đặc biệt là trên một tạp chí uy tín như *Lancet*, nhưng lúc đó là thời kỳ khác của khoa học sinh học: có ít nhà khoa học hơn, ít cạnh tranh hơn về không gian trong các tạp chí, và các biên tập viên có lẽ đã cởi mở hơn với các bài báo nghiêng về ý tưởng thuần túy so với ngày nay. Ở một chừng mực nào đó, ý tưởng đôi khi có thể đưa chúng ta tiến lên ngay cả khi không có bằng chứng, và ngụ ý quan trọng nhất của điều này, ít nhất từ góc nhìn của ngành y tế, là việc ngăn chặn một cytokine có thể ngăn chặn các tế bào miễn dịch khỏi lao vào nhau để từ đó ngăn ngừa bệnh tự miễn.

Feldmann quyết định tập trung vào một bệnh tự miễn cụ thể, viêm khớp dạng thấp, một tình trạng viêm lâu dài trong khớp gây đau, cứng và đôi khi tàn phế. Nó ảnh hưởng tới khoảng một phần trăm dân số ở mọi quốc gia.²⁸ Chúng ta không hiểu chính xác vấn đề bắt đầu như thế nào, nó có thể khác nhau ở những người khác nhau, nhưng các triệu chứng bắt đầu xuất hiện vì các tế bào miễn dịch tích lũy trong các khớp và, theo thời gian, gây ra sự phá hủy sụn và xương. Ở một mức độ nhỏ, viêm khớp dạng thấp có yếu tố di truyền và bốn mươi sáu gen có liên quan đến bệnh này.²⁹ Nhưng nếu một người bị viêm khớp dạng thấp có một người sinh đôi giống hệt (người có cùng một bộ gen), cũng vẫn chỉ có khả năng một trên năm người sinh đôi với họ cũng sẽ phát triển bệnh. Đó là vì có nhiều yếu tố phi di truyền liên quan, mà chúng ta chưa nắm bắt được hết. Chẳng hạn, uống nhiều cafe (được xác định là bốn cốc hoặc nhiều hơn mỗi ngày trong một nghiên cứu) tương quan với rủi ro tăng nhẹ trong một phân tích.³⁰ Tuy nhiên, mối quan hệ này không hoàn toàn rõ ràng vì các nghiên cứu khác nhau đã đưa ra các kết luận khác nhau,³¹ nhưng ngay cả khi điều đó được coi là đúng, khó có thể giải quyết được liệu đây có phải là tác động trực tiếp của việc uống nhiều cafe hay uống nhiều cafe chỉ đơn thuần là biểu hiện của một số nguyên nhân khác. Tại thời điểm Feldmann tập trung vào việc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp, các chuyên gia cho rằng đây là một bệnh phức tạp, có nhiều yếu tố liên quan, nên chẳng phương pháp điều trị đơn giản nào có

thể giúp ích, và chắc chắn không phải là một loại thuốc nhắm mục tiêu vào một phân tử cụ thể.

Sau khi lấy bằng tiến sĩ, Feldmann đã chuyển đến London, phần vì “có nhiều tiền cho nghiên cứu hơn ở Úc.”³² Tại đây, bác sĩ lâm sàng Sir Ravinder “Tiny” Maini đã giúp Feldmann tập trung vào viêm khớp dạng thấp. Sinh ra ở Ludhiana, Ấn Độ năm 1937, Maini đã chuyển đến Uganda vào năm 1942, nơi cha ông trở thành một bộ trưởng trong chính phủ Uganda thuộc Vương quốc Anh, và sau đó đến Vương quốc Anh năm 1955.³³ Ông được giới thiệu cho Feldmann như là một bác sĩ cởi mở với những ý tưởng mới. Hai ngày sau cuộc điện đàm đầu tiên của họ, Maini đã có mặt ở văn phòng của Feldmann ở London và một tình bạn lâu bền bắt đầu. “Đó là một cuộc gặp gỡ của những đầu óc trí tuệ,” Maini nhớ lại.³⁴ Mặc dù không cần tình bạn đúng nghĩa để hợp tác thành công, Feldmann nghĩ rằng loại niềm tin mà tình bạn mang lại là điều cần thiết.³⁵ Mỗi người đều có những trải nghiệm và nền tảng khác nhau – Feldmann được biết đến như một nhà miễn dịch học trong khi Maini có chuyên môn lâm sàng phù hợp – nhưng họ có đủ điểm chung để có thể giao tiếp với nhau bằng cùng loại ngôn ngữ. Không ai dẫn dắt ai; họ trở thành hai nửa của một nhóm. “Một liên minh,” như Maini gọi nó.³⁶

Lựa chọn điều trị viêm khớp dạng thấp trái ngược với các bệnh tự miễn khác là rất quan trọng vì mô người tương ứng có thể được tiếp cận để nghiên cứu. Maini có thể dễ dàng cung cấp mẫu tinh thể hình kim từ khớp của bệnh nhân, trong khi các mô liên quan cần thiết cho nghiên cứu các bệnh tự miễn khác đã, và đang vẫn còn, rất khó để có được – Chẳng hạn, bộ não trong bệnh đa xơ cứng hoặc tuyến tụy trong bệnh tiểu đường. Họ quyết định rằng mục tiêu đầu tiên là tìm ra loại cytokine nào được tạo ra bởi các tế bào miễn dịch tích lũy trong các khớp bị viêm của bệnh nhân viêm khớp.³⁷ Nghiên cứu tế bào và dịch phân lập từ khớp bệnh nhân là thứ khiến Feldmann và Maini khác biệt với hầu hết các nhà nghiên cứu khác, và đã đưa họ đi đúng hướng tìm kiếm một cách để giải quyết bệnh tật. Họ phát hiện ra rằng nhiều cytokine đã có mặt nhưng có một cytokine – với cái tên khó sử dụng “yếu tố hoại tử khối u alpha” (tumour necrosis factor alpha – TNF)³⁸ – lại đặc biệt phong phú.³⁹

TNF đã được xác định vào năm 1975 như là một yếu tố được giải phóng từ các tế bào miễn dịch có khả năng biến các khối u thành màu đen và chết.⁴⁰ Điều này ngay lập tức tạo ra sự quan tâm lớn đến cytokine với hi vọng rằng kẻ tiêu diệt khối u có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân ung thư, một hi vọng đã bị tan vỡ khi

nó trở nên rõ ràng rằng bản thân cytokine khá độc đối với cơ thể ngay cả khi được dùng ở liều thấp để có thể tác động đến khối u. Nhưng mọi cytokine đều có vô số hoạt tính và khả năng của TNF, ở liều cao, để tiêu diệt khối u không phải là những gì Feldmann và Maini quan tâm. Thay vào đó, họ muốn kiểm tra điều gì sẽ xảy ra nếu họ ức chế hoạt tính TNF trong các khớp bị viêm khớp của bệnh nhân viêm khớp. Để làm điều đó, họ cần một loại chất chống cytokine – thứ có thể được sản xuất dưới dạng một kháng thể.

Kháng thể được tiết ra bởi các tế bào bạch cầu được gọi là các tế bào B và là “những viên đạn ma thuật” của cơ thể của chúng ta, một thuật ngữ được đặt ra trong thập niên 1890 bởi nhà khoa học người Đức được trao giải Nobel, Paul Ehrlich. Chúng là những phân tử protein hòa tan bám vào và trung hòa tất cả các loại mầm bệnh và các phân tử nguy hiểm tiềm tàng khác. Cá nhân mỗi tế bào B tạo ra một kháng thể với đầu có hình dạng độc đáo, là phần của kháng thể bám vào phân tử mục tiêu của nó, được gọi là kháng nguyên. Chẳng hạn, có thể là một cái gì đó ở lớp áo ngoài của vi khuẩn hoặc virus. Tuy nhiên, bản thân kháng thể không được thiết kế để liên kết với mầm bệnh. Hình dạng mỗi đầu của kháng thể được tạo ra gần như ngẫu nhiên bởi một quá trình cắt nhỏ và sắp xếp lại các gen tạo ra kháng thể, một quá trình đặc biệt theo đúng nghĩa của nó. Các tế bào B đã tạo ra một kháng thể có thể gắn vào các tế bào và mô khỏe mạnh bị tiêu diệt (hoặc bất hoạt) để chỉ các tế bào B được phép trong máu là những tế bào tạo ra kháng thể gắn vào thứ gì đó không thường thấy trong cơ thể. Đây là quá trình chúng ta đã gặp trong Chương 1, và là cách các tế bào này có thể phân biệt *tự thân*, các thành phần trong cơ thể, với *không tự thân*, bất cứ thứ gì không là một phần của cơ thể.

Một cách chi tiết hơn, mỗi tế bào B cũng có một phiên bản kháng thể gắn vào bề mặt của nó (thụ thể tế bào B chúng ta cũng đã gặp trong Chương 1), để tế bào có thể biết khi nào có một thứ gì đó trong cơ thể mà kháng thể của nó có thể khớp vào. Khi một B tế bào có kháng thể thích hợp để khớp với thứ ngoại lai và gây rắc rối, tế bào B nhân lên để kháng thể hữu ích của nó được sản xuất với số lượng lớn, sẵn sàng để vô hiệu hóa các phân tử hoặc mầm bệnh xâm nhập. Với khoảng 10 tỉ tế bào B trong hệ miễn dịch của người bình thường, mỗi chúng ta có khả năng tạo ra khoảng 10 tỉ kháng thể có hình dạng khác nhau, mỗi kháng thể có khả năng nhận ra một cái gì đó không có trong cơ thể trước đây, để đảm bảo rằng các kháng thể có thể được sản xuất chống lại hầu như bất kỳ cấu trúc nào xa lạ với cơ thể. Điều này rất cần thiết nếu phòng vệ miễn dịch của chúng ta giải quyết mầm bệnh mà cơ thể chưa từng thấy trước đây – thậm chí mầm bệnh chưa từng tồn tại. Quan

trọng trong mục đích của Feldmann và Maini, nó cũng có nghĩa là bất kỳ động vật nào cũng có thể tạo kháng thể chống lại protein được tìm thấy trong các loại động vật khác. Do đó, một con chuột đã được tiêm ngừa bằng cytokine TNF có thể tạo ra các kháng thể gắn vào cytokine người và dừng hoạt động của nó – một chất chống cytokine.

Chính xác là một kháng thể như vậy đã được tạo ra bởi nhà khoa học Jan Vilček tại Trường Y khoa Đại học New York. Vilček sinh ra ở Tiệp Khắc năm 1933, có cha mẹ là người Do Thái, những người tự hào về tổ tiên của họ nhưng không theo tôn giáo. Năm 1942, gia đình ông được miễn trừ khỏi các hạn chế thông thường được áp đặt lên Người Do Thái do đó, chẳng hạn, họ không bị bắt phải đeo Ngôi sao David màu vàng và có thể giữ công việc của họ.⁴¹ Những sự miễn trừ như vậy liên quan đến các khoản phí hành chính khổng lồ, có thể là hối lộ và chuyển sang Ki-tô giáo, nhưng chính thức, chúng đã được đưa ra trên cơ sở rằng đất nước cần lao động trong một số công việc nhất định để tiếp tục; mẹ Vilček là một bác sĩ nhãn khoa và cha ông làm việc trong ngành khai thác than, có lẽ cả hai đều đủ quan trọng.⁴² Năm tám tuổi, Vilček được gửi đến một trại trẻ mồ côi do các nữ tu Công giáo điều hành.⁴³ Sau khi quân Đức đàn áp cuộc nổi dậy của quân kháng chiến Slovakia năm 1944, cha mẹ của Vilček lo lắng rằng một chính phủ cứng rắn mới sẽ không công nhận sự miễn trừ của họ với những hạn chế áp lên người Do Thái. Vilček đã rời đi cùng mẹ để trú ẩn trong nhiều tháng giữa một số ít những người nông dân ở vùng hẻo lánh, và sau đó ở một ngôi làng bị cô lập.⁴⁴

Sau chiến tranh, cùng gia đình đã được đoàn tụ, Vilček học tại một trường y ở Tiệp Khắc, nơi “bầu không khí của sự sợ hãi và nghi ngờ thấm đẫm cuộc sống”.⁴⁵ Tại thời điểm này, thuật ngữ “gen” thực tế đã bị cấm vì Stalin ủng hộ quan điểm về sự thừa kế trực tiếp các đặc điểm có được trong một vòng đời, và nhiều nhà khoa học bất đồng quan điểm đã bị cầm tù.⁴⁶ Vào năm 1957 trong khoảng thời gian còn là sinh viên, ông được truyền cảm hứng để nghiên cứu về cytokine sau khi nghe một cuộc nói chuyện của Alick Isaacs, người đồng phát hiện ra interferon, người đang có chuyến thăm tới Tiệp Khắc.⁴⁷ Vì Vilček nói tiếng Anh rất tốt, ông được chọn làm hướng dẫn viên cho Isaacs và thế là có biết Isaacs một chút.⁴⁸ Sau đó, điều này dần trở thành một mối quan hệ cá nhân quan trọng.

Sau khi học y khoa, Vilček gia nhập một trung tâm nghiên cứu về virus, và năm 1960 đã xuất bản một bài báo trên tạp chí Nature, cung cấp bằng chứng cho sự tồn tại của interferon.⁴⁹ Giám đốc

của viện nghiên cứu đã muốn Vilček xuất bản ở tạp chí địa phương *Acta Virologica*, nó sớm được đăng – nhưng Vilček đã không nghe theo lời khuyên.

Năm 1964, Vilček và vợ ông Marica, một nhà sử học nghệ thuật, đã đào thoát khỏi Tiệp Khắc.⁵⁰ Vì ông đã xuất bản trên *Nature*, không phải *Acta Virologica*, ông đã có ba lời mời làm việc trước khi ông rời khỏi châu Âu đến ngôi nhà mới của mình ở Mỹ.⁵¹ Ông chọn Trường Y Đại học New York, nơi ông đã ở lại suốt toàn bộ sự nghiệp của mình. Sau này Vilček biết được một lý do khác giúp ông nhận được vị trí của khoa mà không trải qua qua một cuộc phỏng vấn là do họ đã nhận được thư giới thiệu từ Isaacs, người mà Vilček đã có lần làm hướng dẫn viên bảy năm trước đó. Câu chuyện cuộc đời của Vilček là một trong những thành tựu đáng kinh ngạc sau một cuộc đời nghịch cảnh lúc nhỏ. Với tiền bản quyền mà Vilček nhận được từ việc tạo ra một kháng thể kháng TNF, ông đã thành lập Quỹ Vilček, đấu tranh cho những đóng góp của người nhập cư cho đời sống ở Mỹ. Năm 2005, ông đã nhận được nhiều tiền từ việc tạo ra kháng thể này đến mức ông có thể tặng cho Trường Y Đại học New York món quà lớn nhất mà bất kỳ viện chăm sóc sức khỏe nào ở New York từng nhận được: 105 triệu đô-la.⁵²

Điều này đã giúp tuyển các giáo sư mới, tân trang phòng thí nghiệm, một ký túc xá sinh viên, các nghiên cứu, sinh viên và nhiều hơn nữa. Thỉnh thoảng – rất thỉnh thoảng – một sự nghiệp trong khoa học có thể sinh lợi kinh tế. Vilček đùa vui về suy nghĩ này: “Làm giàu chưa bao giờ thực sự là mục tiêu của tôi. Thành thật mà nói, tôi vẫn còn một chút xấu hổ vì điều đó.”⁵³

Để tạo ra kháng thể, trước tiên Vilček phải lấy một mẫu cytokine của người, TNF, để tiêm vào chuột. Cuối năm 1985, công ty Genentech đã phân lập gen TNF và thu được số lượng đáng kể của protein này bằng cách biểu hiện gen ở vi khuẩn. Vilček đã có thể lấy mẫu đó vào năm 1988 bởi vì ông đang hợp tác với họ trong một dự án khác. Để tạo kháng thể sử dụng chuột, sau đó ông làm theo phương pháp đã được César Milstein và Georges Köhler thực hiện tại Cambridge năm 1975, một phương pháp cực kỳ quan trọng giúp Milstein và Köhler nhận giải Nobel năm 1984.⁵⁴ Đầu tiên, Vilček miễn dịch hóa chuột với protein TNF của Genentech, và sau một vài ngày, phân lập các tế bào B từ lá lách của chúng, biết rằng nhiều tế bào B này sẽ tạo ra kháng thể chống lại TNF. Bên ngoài cơ thể động vật, các tế bào B không thể tồn tại lâu, một vài tuần là tối đa khi được ủ trong môi trường nuôi cấy tế bào, nhưng Vilček đã sử dụng một mẹo để giữ cho chúng sống – thủ thuật

được trao giải Nobel mà Milstein và Köhler đã nghĩ ra⁵⁵ – đó là hợp nhất các tế bào B với các tế bào u tủy và tạo ra các tế bào mới, được gọi là hybridoma, giữ lại các đặc điểm tăng trưởng của một khối u với khả năng sản xuất kháng thể của tế bào B ban đầu. Thực tế là điều này tạo ra các phiên bản bất tử của các tế bào B của chuột. Sau đó Vilček phân lập từng tế bào hybridoma riêng, tách chúng bằng cách trộn một lượng cực nhỏ của huyền phù chứa các tế bào vào mỗi một trong nhiều vết lõm trong một đĩa nhựa hình chữ nhật cầm tay. Sau đó, kháng thể được tạo ra bởi mỗi vị trí có thể được kiểm tra khả năng ngăn chặn hoạt động của TNF. Các tế bào được tìm thấy có sự tạo ra kháng thể thích hợp sau đó được nuôi cấy để sản xuất một nguồn cung cấp kháng thể kháng TNF gần như vô hạn.

Loại kháng thể này được gọi là kháng thể *đơn dòng* vì nó xuất phát từ một tế bào B duy nhất. Quá trình này có thể được sử dụng để tạo ra một protein có hình dạng để khớp vào bất kỳ phân tử nào chúng ta chọn. Ngoài được sử dụng làm thuốc, kháng thể được sử dụng trong tất cả các loại thí nghiệm khoa học, để đánh dấu các tế bào cụ thể, chặn hoạt động của một cái này hoặc bật hoạt động của cái kia, kiểm tra mức độ mà một cái gì đó đang được tiết ra, v.v... “Không có loại thuốc thử nào khuấy động sự sáng tạo của chúng ta, hoặc thúc đẩy các mục tiêu, thành công của chúng ta, thậm chí là ước mơ của chúng ta, với sự phấn khích nhiều như các kháng thể đơn dòng,” như một chuyên gia đã nói.⁵⁶

Vilček đã có một thỏa thuận lâu dài với công ty còn non trẻ Centocor để phát triển các ứng dụng thương mại từ các kháng thể được tạo ra trong phòng thí nghiệm của ông.⁵⁷ Đối lại công ty trả tiền cho một số chi phí trong phòng thí nghiệm của Vilček,⁵⁸ bao gồm tiền lương của nhà nghiên cứu sau tiến sĩ, Junming “Jimmy” Le,⁵⁹ người đã giúp tạo ra kháng thể kháng TNF.⁶⁰ Tuy nhiên, có một nơi khác ở New York nơi mà rõ ràng một kháng thể kháng TNF có thể quan trọng về mặt y tế. Bruce Beutler, người được giải thưởng Nobel mà chúng ta đã gặp trong Chương 1, người đã giúp khám phá ra rằng các thụ thể giống toll gắn với vi khuẩn, ở giai đoạn đầu trong sự nghiệp của mình đã làm việc với Anthony Cerami tại Bệnh viện Đại học Rockefeller, và phát hiện ra phiên bản của TNF ở chuột. Năm 1985, ông nhận thấy TNF là một trong những cytokine được sản xuất ở chuột trong sepsis, một căn bệnh gây ra bởi một đáp ứng miễn dịch quá mức, thường do nhiễm vi khuẩn.⁶¹ Quan trọng là, Beutler và Cerami phát hiện ra rằng ngăn chặn TNF có thể bảo vệ chuột khỏi triệu chứng của sepsis. Ở người, sepsis (gọi là sốc nhiễm khuẩn khi có các triệu chứng bao gồm tụt huyết áp) có thể giết chết bệnh nhân trong vài giờ và, với

hiều trường hợp không dễ điều trị bằng kháng sinh, căn bệnh này tiêu tốn tới hàng chục tỉ đô-la trong chăm sóc bệnh viện tại Mỹ.⁶² Centocor đã nêu bật các phương pháp điều trị cho sepsis như là một trọng tâm quan trọng của công ty.⁶³

Bây giờ, lấy cảm hứng bởi công việc của Beutler và Cerami, họ muốn thử điều trị sepsis ở người bằng cách chặn TNF. Họ không thể sử dụng kháng thể kháng TNF của Vilček trên người ngay được. Vì kháng thể được tạo ra trên chuột, nó phải được biến đổi để phù hợp hơn với các kháng thể được tạo ra một cách tự nhiên ở người. Nếu không, chính kháng thể sẽ được coi là một thứ gì đó xa lạ trong cơ thể con người và có thể kích hoạt đáp ứng miễn dịch. Để tránh điều này, các đoạn gen cho kháng thể chuột được kết hợp với gen của con người để tạo ra một kháng thể một nửa từ người một nửa từ chuột mới.⁶⁴ Thực tế là khoảng 34% từ chuột, 66% từ người, phần đầu của nó được giữ như ở chuột để gắn vào cytokine TNF, và phần cuối từ người. Một con chimera, sinh vật mình sư tử đầu dê, được tạo ra trên quy mô phân tử.

Năm 1991, Centocor đã thử nghiệm kháng thể lai ghép này ở bệnh nhân sepsis.⁶⁵ Mặc dù không có tác dụng phụ nào được ghi nhận, hiệu quả điều trị cũng không rõ ràng. Những gì hiệu quả trên chuột không có tác dụng tốt ở người; một chủ đề phổ biến trong nghiên cứu y khoa. Kháng thể kháng TNF có vẻ như được kết thúc như một công cụ khoa học – có lẽ là một phần của xét nghiệm chẩn đoán nồng độ cytokine trong máu – nhưng không phải là một loại thuốc thực sự.⁶⁶

Sau đó, vào đầu năm 1991, Feldmann đến thăm Centocor để trình bày trường hợp của mình về thử nghiệm kháng thể ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Vào thời điểm đó, Feldmann đã có một số bằng chứng để hỗ trợ cho ý tưởng rằng TNF rất quan trọng trong viêm khớp dạng thấp và việc ngăn chặn hoạt tính của nó có thể mang lại hiệu quả. Nhóm của Maini đã nhận thấy rằng cytokine có mặt đúng nơi, đúng thời điểm có liên quan đến các triệu chứng của bệnh. Trong nhóm của Feldmann, Fiona Brennan (người đã chết khi còn trẻ do bị ung thư vú vào năm 2012) đã xem xét những gì xảy ra khi một kháng thể kháng TNF được thêm vào các tế bào lấy từ khớp bệnh nhân. Kết quả đó là một khoảnh khắc khám phá. Brennan nhận thấy khi TNF bị ngăn chặn, các cytokine khác ngừng được sản xuất từ các tế bào.⁶⁷ Cô lặp lại thí nghiệm bảy lần để hoàn toàn chắc chắn.⁶⁸ Điều này ngụ ý rằng TNF đã ở trên đỉnh của một chuỗi các sự kiện, hoặc trung tâm của một mạng lưới, dẫn đến các cytokine gây viêm khác được sản xuất. Những kết quả này trái ngược với sự đồng thuận khoa học tại thời

điểm đó, rằng không có một phân tử đơn lẻ nào có thể chịu trách nhiệm cho thứ gì đó phức tạp như tình trạng viêm trong viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, hầu hết các nhà khoa học nghĩ rằng hệ thống cytokine liên quan đến nhiều dư thừa, do đó nếu bạn bị chặn một thành phần, nó sẽ tạo ra nhiều sự thay đổi trong tổng thể viêm, vì các cytokine khác sẽ tiếp tục làm việc. Giáo điều đã sai, Feldmann lập luận, chặn cytokine này, TNF, có thể ngăn chặn căn bệnh tự miễn này.

Một người khác trong nhóm của Feldmann, Richard Williams, đã thử nghiệm ý tưởng này ở chuột. Các triệu chứng, mặc dù không phải là nguyên nhân cơ bản, của bệnh viêm khớp ở người được tái hiện ở chuột bằng cách tiêm chủng động vật với collagen để đáp ứng miễn dịch tiến triển chống lại protein này, một thành phần chính của sụn, dẫn đến sưng trong khớp của động vật. Những con chuột bị ảnh hưởng được tiêm kháng thể kháng TNF và, ở các liều cao, triệu chứng viêm đã giảm và sụn ở các khớp của động vật đã tránh được tổn thương.⁶⁹ Điều này cho thấy rằng chuột có thể được làm giảm các triệu chứng viêm khớp bằng cách tiêm kháng thể kháng TNF.⁷⁰ Tuy nhiên, nhiều người ở Centocor đã nghi ngờ về hiệu quả việc này ở người – một phần vì bác sĩ về thấp khớp duy nhất của công ty có ý kiến riêng của ông ta về những gì sẽ hiệu quả trong điều trị viêm khớp dạng thấp.⁷¹

Điều quan trọng là, James “Jim” Woody, người đã nghiên cứu tiến sĩ dưới sự hướng dẫn của Feldmann tại London, giờ là giám đốc khoa học tại Centocor và ông thích ý tưởng này. Trên thực tế, ông đã đảm nhận vị trí tại Centocor khi biết rằng cơ hội này đang đến và ông đã giúp chuẩn bị hành trình bằng cách làm cho Feldmann liên quan đến các dự án khác tại Centocor, để khi Feldmann đưa ra ý tưởng của mình để điều trị viêm khớp dạng thấp, ông đã được biết đến trong công ty như là một nhà khoa học hàng đầu. Vilček nghĩ rằng không có Woody ở đó để hỗ trợ ông chủ cũ của mình, Centocor sẽ không thử nghiệm kháng thể kháng TNF ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp vì đây là một “canh bạc may rủi”.⁷² Nhưng Woody đã ở đó và Centocor đồng ý cung cấp đủ kháng thể cho một thử nghiệm nhỏ. Một mối quan hệ cá nhân thường là những gì cần thiết để làm cho mọi thứ xảy ra.

Centocor đồng ý rằng Feldmann và Maini có thể tiến hành một thử nghiệm nhỏ tại Bệnh viện Charing Cross ở London, đầu tiên chỉ với mười bệnh nhân, sau đó thêm mười người nữa, tất cả đều được thử nghiệm mà không dùng giả dược đối chứng. Lý do họ không sử dụng giả dược đối chứng là vì tại thời điểm này họ nghĩ rằng đây là một thí nghiệm khoa học, để kiểm tra xem liệu ngăn

chặn TNF có thể làm bất cứ điều gì để giúp bệnh nhân và – mặc dù có vẻ lạ lùng trong nhận thức muộn màng – họ không thực sự nghĩ rằng kháng thể kháng TNF có thể được sử dụng như một loại thuốc.⁷³ Maini tuyển dụng những bệnh nhân không đáp ứng với bất kỳ loại thuốc nào khác có sẵn tại thời điểm đó. Mọi người mà ông tiếp cận rất vui được tham gia, mặc dù ông giải thích những rủi ro của một thí nghiệm có thể gây nguy hiểm.⁷⁴

Thử nghiệm Centocor năm 1991 ở bệnh nhân sepsis đã cho thấy rằng kháng thể ít ra là an toàn nói chung, tuy nhiên Feldmann và Maini vẫn thận trọng và mỗi lần tiêm truyền được bắt đầu chậm. Đối với bệnh nhân đầu tiên, được điều trị vào ngày 28 tháng 4 năm 1992, họ có một y tá ở qua đêm tại phòng bệnh nhân. Họ đã không cần lo lắng. Khi kháng thể được truyền, nhiều bệnh nhân cho biết họ cảm thấy tốt lên tức thì. “Đó là một thời điểm rất ly kỳ,” Feldmann nhớ lại, “tất cả các bệnh nhân chúng tôi điều trị đã cải thiện đáng kể.”⁷⁵ Các đồ thị, biểu đồ thanh và phân tích thống kê đã ghi lại kết quả – giảm sưng và đau ở bệnh nhân khớp chính thức có ý nghĩa sau hai tuần⁷⁶ – nhưng đoạn video về bệnh nhân số tám nói lên tất cả.

Trước khi điều trị, bệnh nhân số tám đi bộ rất chậm lên và xuống vài bậc cầu thang, từng bước một, bám vào lan can, rõ ràng trong đau đớn. Bốn tuần sau khi điều trị, cô chạy xuống với cùng số bước nhanh như bất cứ ai khác. Ở phía dưới, cô giơ tay lên không trung và kêu lên “ta da!” Niềm hạnh phúc trên khuôn mặt cô là một lời nhắc nhở về tất cả mục đích của câu chuyện này.

Vilček nhớ lại việc xem video này trong văn phòng của Centocor sau khi nó được ghi lại.⁷⁷ Mặc dù thử nghiệm nhỏ này đã không có bất kỳ bệnh nhân đối chứng nào, rõ ràng với ông, một sự thay đổi sâu sắc như vậy trong sức khỏe của bệnh nhân không thể được mang đến bởi hiệu ứng giả dược, kết quả của dự đoán nào bộ về một phản ứng tích cực. Nhưng vẫn còn một câu hỏi lớn cần được trả lời: lợi ích sẽ kéo dài bao lâu? Tất cả mọi người liên quan – bệnh nhân, bác sĩ lâm sàng và nhà khoa học – biết rằng vài tháng tiếp theo là cực kỳ quan trọng. Tất cả các bệnh nhân đã trở lại cuộc sống bình thường, sức khỏe của họ được cải thiện. Một nha sĩ – bệnh nhân số ba – đã có thể chơi golf chỉ hai tuần sau khi điều trị và sau đó trở lại làm việc.⁷⁸ Nhưng thật không may, lợi ích thật ngắn ngủi. Bệnh đã tái phát.

Rõ ràng là kháng thể không phải là một phương pháp chữa bệnh; nhưng nó có thể làm giảm các triệu chứng. Điều này có nghĩa bước hợp lý tiếp theo là kiểm tra lợi ích của việc ngăn chặn

cytokine nhiều lần. Feldmann và Maini có được sự cho phép về mặt đạo đức để điều trị lại cho một số bệnh nhân, và một lần nữa, tất cả những người được thử nghiệm đã cải thiện. Tuy nhiên, kết quả là không xác thực, không có đối chứng; chỉ hai mươi bệnh nhân đã nhận được liều đầu tiên, và sau khi tái phát, tám người đã được điều trị lại. Là một thử nghiệm khoa học, nó cho nhiều thông tin, nhưng một tiến bộ y tế đòi hỏi một thử nghiệm lâm sàng thích hợp, ngẫu nhiên và mù đôi, nơi mà cả bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân đều không biết ai đang được điều trị mới và ai không được điều trị.

Kết quả của thử nghiệm chính thức đầu tiên là rõ ràng; kháng thể kháng TNF cải thiện sức khỏe của các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Phân tích chi tiết những gì đang xảy ra ở trong máu của bệnh nhân tiết lộ rằng kháng thể này hoạt động giống như Feldmann và Maini đã dự đoán: việc ngăn chặn cytokine này đã làm giảm việc sản xuất các cytokine gây viêm khác, và các mẫu sinh thiết cho thấy có ít tế bào miễn dịch đi vào các khớp bị bệnh hơn. Feldmann nghĩ rằng phân tích chi tiết như vậy về những gì đang xảy ra ở bệnh nhân – lấy sinh thiết và phân tích 400 ml máu của mỗi người – thế là xong vì thử nghiệm do các học giả thực hiện chứ không phải do một công ty. Feldmann tin rằng hầu hết các chương trình lâm sàng đã không dành thời gian và tiền bạc để phân tích những gì xảy ra trong bệnh nhân ở mức độ như vậy, và đây là một mất mát lớn.⁷⁹

Điều đó không nhằm nói rằng tất cả đã diễn ra suôn sẻ trong tay các học giả. Một thời điểm nọ, một tủ đông lạnh đã rã đông và các mẫu vật quan trọng bị phá hủy; “Thật đau đớn khi nghĩ về nhiều cơ hội khoa học bị mất,” Feldmann nhớ lại.⁸⁰ Cho lần thử nghiệm lâm sàng tiếp theo – một sự so sánh toàn diện kháng thể kháng TNF với các phương pháp điều trị hiện tại, một thử nghiệm được coi là pha III – Centocor muốn kháng thể của họ được phê duyệt như một loại thuốc càng nhanh càng tốt, vì thế ít mẫu được lấy hơn và, Feldmann nói, sự nhấn mạnh vào phân tích chi tiết đã bị mất.

Các thử nghiệm pha III đã chứng minh rằng kháng thể kháng TNF là một phương pháp trị liệu hiệu quả và tốt hơn các phương pháp điều trị khác tại thời điểm đó. Các thí nghiệm trên chuột tiết lộ rằng lợi ích của nó là tăng cường khi kết hợp với các loại thuốc khác giúp làm giảm đáp ứng miễn dịch. Điều này trực tiếp dẫn đến những gì thường được kê đơn cho bệnh nhân ngày nay: kháng thể kháng TNF thường được sử dụng với một loại thuốc khác, methotrexate, có nhiều tác dụng trong cơ thể bao gồm làm giảm

đáp ứng miễn dịch tế bào T. Đây là một ví dụ về các loại thuốc đang được sử dụng phối hợp để điều trị một căn bệnh, thứ gì đó rất phổ biến hiện nay. Sử dụng nhiều thuốc, Feldmann gọi nó như vậy.⁸¹

Tham vọng điều trị sepsis của Centocor chưa bao giờ hoàn thành; căn bệnh vẫn nổi tiếng là khó chữa, có thể là do các đợt viêm tích tụ quá nhanh trong cơ thể đến nỗi trở nên đặc biệt khó kiểm soát. Khi thấy rõ rằng những nỗ lực để điều trị sepsis không hiệu quả, giá cổ phiếu của Centocor sụt giảm, giảm từ 50 đô-la mỗi cổ phiếu xuống chỉ còn 6 đô-la trong vài tháng năm 1992, và lượng nhân viên giảm từ khoảng 1.600 xuống còn 400.⁸² Liệu pháp kháng TNF đã đến với công ty như biện pháp giải nguy. Kháng thể kháng TNF dạng lai người-chuột của Centocor được bán trên thị trường dưới dạng thuốc Remicade.⁸³ Và kết quả là vào năm 1999, công ty đã được Johnson & Johnson mua lại với giá 4,9 tỉ đô-la.⁸⁴ Vilček nhớ lại rằng giá có vẻ cao vào thời điểm đó – ban đầu, doanh số của Remicade rất chậm vì đây là một loại thuốc hoàn toàn mới và bác sĩ đã không vội vàng sử dụng nó – nhưng sau đó, 4,9 tỉ đô-la dường như một món hời.⁸⁵

Feldmann tiếc nuối khi việc ngăn chặn TNF đã trở thành một phát minh khác của người Anh được thương mại hóa tại Mỹ. Ông đã tiếp cận các công ty của Anh, nhưng họ chẳng quan tâm; chỉ có các nhà lãnh đạo có uy tín tại Centocor đã nắm lấy cơ hội.⁸⁶ Nhiều đối thủ của Centocor ở Mỹ, bao gồm Abbott, Roche và Immunex, đã tiếp tục phát triển các loại thuốc khác cũng ngăn chặn TNF. Beutler đã giúp tạo ra một trong những lựa chọn thay thế: phiên bản protein hòa tan của thụ thể tự nhiên của cytokine. Chất này hoạt động một cách hiệu quả như một thụ thể mới để ngăn chặn sự gắn kết của cytokine với thụ thể thực sự của nó trên các tế bào miễn dịch. Việc phát triển lâm sàng loại thuốc của Beutler, được dẫn dắt bởi Immunex, bắt đầu hai năm sau Centocor nhưng đã vượt xa đáng kể tính đến tháng 11 năm 1998, trên thực tế, nó đã trở thành thuốc kháng TNF đầu tiên được phê duyệt để điều trị viêm khớp dạng thấp ở Mỹ, được bán trên thị trường với tên Enbrel.⁸⁷

Các công ty Mỹ khác làm các phiên bản thay thế của kháng thể kháng TNF, bao gồm phiên bản từ người đầy đủ có từ 2002.⁸⁸ Tất cả các loại thuốc này rất thành công. Theo quy ước trong ngành công nghiệp dược phẩm và theo Ủy ban Châu Âu, một loại thuốc được coi là bom tấn nếu doanh thu đạt 1 tỉ USD, theo đó kháng thể kháng TNF của Centocor là một bom tấn nhân lên nhiều lần. Các công ty có trụ sở tại Anh đã bỏ lỡ một liệu pháp, chỉ riêng năm

2012, đã kiếm được 9,3 tỉ đô-la. Điều này có thể được xem là quan trọng hoặc tầm thường, nhưng điều chắc chắn quan trọng là nhờ các loại thuốc ngăn chặn TNF, rất ít người bị viêm khớp dạng thấp buộc phải sử dụng xe lăn.

Nếu viêm khớp dạng thấp là điều kiện duy nhất có thể được điều trị bằng cách chặn TNF, thì liệu pháp này vẫn sẽ là một bom tấn, nhưng nó đã được chứng minh là sử dụng rộng rãi hơn. Ngăn chặn cytokine này giúp dừng hiện tượng viêm trong nhiều tình huống mà nó là một vấn đề: trong hệ thống tiêu hóa, như đã xảy ra ở bệnh Crohn và viêm đại tràng; trong da, như xảy ra trong bệnh vẩy nến; và trong khớp cột sống trong viêm cột sống dính khớp. Trên toàn cầu, kháng thể anti-TNF của Centocor đã được sử dụng để điều trị cho ít nhất 1,8 triệu người.⁸⁹

Thành công này không đến từ bất kỳ phương thức dễ dàng hoặc bằng phẳng nào; phải mất vô số bước nhỏ để Centocor làm ra kháng thể nửa chuột-nửa người, được thử nghiệm bởi Feldmann và Maini, dựa trên kháng thể Vilček đã tạo ra đầu tiên. Chiến thắng đến từ trí tưởng tượng và sự làm việc chăm chỉ, nhưng cũng từ một loạt các sự trùng hợp, sự kiện cơ hội và may mắn. Ngẫm nghĩ về điều này trong hồi ký của mình, Vilček đã trích dẫn E. B. White, tác giả của những cuốn sách thiếu nhi *Nhất Stuart* và *Mạng nhện của Charlotte*: “Không ai nên đến New York để sống trừ khi anh ta sẵn sàng để gặp may.”⁹⁰

Tất cả những người trực tiếp đóng góp vào việc khám phá ra liệu pháp kháng TNF xứng đáng được ca ngợi. Nhiều người đã, đúng như vậy, giành những giải thưởng khoa học uy tín. Năm 2013, Vilček nhận được Huy chương Quốc gia về Công nghệ và Sáng kiến đổi mới từ Tổng thống Barack Obama, người đã tóm tắt cuộc đời của Vilček trong một vài câu nói cảm động. Vilček ước cha mẹ mình vẫn còn sống để nghe chúng.⁹¹ Năm 2003, Feldmann và Maini đã giành được giải thưởng danh giá Albert Lasker cho Nghiên cứu Y học Lâm sàng và, năm 2014, Giải thưởng Quốc tế Canada Gairdner. Nhưng những người theo đuổi các cytokine khác, trong các bệnh khác, cũng đang đóng góp quan trọng cho khoa học. Rốt cuộc, việc ngăn chặn một cytokine khác sẽ giúp bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp – trên thực tế, bây giờ chúng ta biết rằng việc ngăn chặn IL-6 cũng có thể giúp ích – và có thể dự đoán rằng chặn TNF sẽ giúp điều trị sepsis chẳng hạn. Cần có một cộng đồng để khám phá tất cả các khả năng.

Thật vậy, không giống như tiêm chủng – được phát hiện từ lâu trước khi bất kỳ ai có chút hiểu biết chi tiết nào về cách thức hoạt

động của nó – liệu pháp kháng TNF xuất hiện trực tiếp từ sự hiểu biết các phân tử và tế bào tạo nên hệ miễn dịch của chúng ta; kiến thức đó được tạo ra bởi hàng ngàn nhà khoa học. Chúng tôi kể những câu chuyện về những cá nhân – và có lẽ cái tôi thúc đẩy các nhà khoa học hành động – nhưng không có nhà khoa học nào đơn độc. Ở một mức độ nào đó, liệu pháp này đã được hoàn thành bởi một nhiệm vụ khoa học tập thể trong việc tìm hiểu về miễn dịch. Maini đặc biệt tự hào về thực tế này; rằng công việc của ông đã giúp cho thấy cách thức mà khoa học phân tử chi tiết về miễn dịch học có thể được khai thác cho y học.⁹²

*

Khoa học không có bất kỳ kết thúc nào; những khám phá được thực hiện, những phương pháp điều trị mới được tìm thấy, nhưng tất cả mọi thứ dẫn đến một cái gì đó khác. Sự phát hiện ra liệu pháp kháng TNF là một bước ngoặt vì nó giới thiệu một cách mới để chống lại bệnh tật – điều khiến hệ miễn dịch thay vì trực tiếp chống lại mầm bệnh bằng kháng sinh thì theo một cách rất khác với tiêm vaccine. Ý tưởng lớn tiếp theo của Feldmann là tự hỏi liệu có bao nhiêu bệnh tật khác có thể được giải quyết bằng các loại thuốc ngăn chặn cytokine. Mặc dù chúng ta chưa biết được mức độ mà hen suyễn, tiểu đường, ho, cảm lạnh thông thường và đột quỵ có thể được khắc phục bằng cách kiểm soát nồng độ cytokine, những tình trạng hay căn bệnh này và nhiều trường hợp khác đều là những mục tiêu tiềm năng. Các công ty dược phẩm và nhiều phòng thí nghiệm nghiên cứu học thuật đang đối phó với chúng, đánh cược rằng sự thành công của việc chặn TNF không phải là sự may mắn một lần mà là bình minh của thứ gì đó thậm chí còn lớn hơn.

Điều đó không có nghĩa rằng ngăn chặn TNF là một loại thuốc hoàn hảo; còn rất xa để đến được mục tiêu đó. Có ít nhất ba vấn đề quan trọng với liệu pháp kháng TNF. Đầu tiên, ngăn chặn phần này của hệ miễn dịch chắc chắn làm suy yếu khả năng phòng vệ của chúng ta chống lại nhiễm trùng.⁹³ Các vấn đề lớn cũng hiếm gặp, nhưng đối với những người mắc bệnh lao tiềm ẩn – không có dấu hiệu bệnh tật vì hệ miễn dịch của họ thường kiểm soát nhiễm trùng – có sự tăng nguy cơ bệnh tái phát khi hệ miễn dịch của họ bị tổn hại bởi thuốc kháng TNF.⁹⁴

Vấn đề thứ hai với liệu pháp kháng TNF là phần lớn bệnh nhân không hưởng lợi từ đó: có đến bốn trên mười bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cho thấy rất ít sự cải thiện.⁹⁵ Sự kết hợp của các loại thuốc có thể cải thiện tỉ lệ đáp ứng, nhưng thật không may,

hiện tại chúng ta không có cách nào để biết trước ai sẽ đáp ứng và ai không đáp ứng. Thực hành lâm sàng tiêu chuẩn là tiến hành bằng thử sai: bệnh nhân chỉ đơn giản là được dùng một trong những thuốc ngăn chặn TNF và nếu không có cải thiện đáng kể trong ba tháng hoặc gần như thế, họ được chuyển sang một loại liệu pháp kháng TNF khác hoặc thứ gì đó khác hoàn toàn. Maini nghĩ rằng một yếu tố có thể quan trọng trong việc xác định liệu bệnh nhân có đáp ứng với liệu pháp kháng TNF hay không là bao lâu trước khi vấn đề bắt đầu.⁹⁶ Nếu viêm trong các khớp của một người đã kéo dài từ rất lâu, Maini nghĩ, nó có thể trở nên – theo một nghĩa nào đó chưa được hiểu rõ – phức tạp hơn và khó kiểm soát hơn. Có lẽ đây là cũng là lý do tại sao một số bệnh nhân đáp ứng tốt với liệu pháp kháng TNF lúc đầu, nhưng thuốc mất dần hiệu lực theo thời gian.⁹⁷ Vấn đề thứ ba là chặn TNF là phương pháp điều trị hiệu quả, nhưng không phải là một phương pháp chữa bệnh.⁹⁸ Cuộc tìm kiếm phương pháp chữa trị vẫn còn tiếp tục.

Nghiên cứu của Feldmann và Maini cũng có những hệ quả sâu rộng vì loại thuốc họ đã sử dụng – một kháng thể. Vào thời điểm đó, tiềm năng cho các kháng thể được sử dụng làm thuốc đã không được công nhận rộng rãi bởi vì chúng đã – và vẫn còn – rất tốn kém để sản xuất. Các tế bào B hydridoma tạo ra kháng thể phải được phát triển trong môi trường có chứa thứ gì đó khoảng năm mươi thành phần. Ngay cả trong điều kiện tối ưu, phản ứng sinh học vừa phải, mỗi tế bào chỉ tạo ra một lượng nhỏ kháng thể, sau đó phải được tinh chế theo một tiêu chuẩn an toàn để sử dụng như một loại thuốc. Một vài công ty, bao gồm Centocor, được xây dựng trên tiền đề rằng các kháng thể có thể làm ra tiền, nhưng ngay cả những công ty này cũng đã nghĩ rằng họ có khả năng có được sự chấp thuận theo quy định cho việc sử dụng chúng trong các chẩn đoán xét nghiệm máu dễ dàng hơn nhiều so với các liệu pháp thực tế. Chẳng hạn, sản phẩm kháng thể đầu tiên của Centocor là một xét nghiệm cho virus viêm gan B.⁹⁹

Thành công về mặt trị liệu và thương mại của kháng thể kháng TNF đã cho mọi người thấy tầm vóc thực sự của kháng thể tiềm năng trở thành các loại thuốc.

Kháng thể kháng TNF không hẳn là kháng thể đầu tiên được phê duyệt như một loại thuốc; mà là một kháng thể được bán dưới cái tên Orthoclone, được phê duyệt năm 1985, được thiết kế để gắn vào các tế bào bạch cầu được gọi là các tế bào T và loại bỏ hoặc bất hoạt chúng. Người ta đã hi vọng rằng kháng thể này có thể ngăn chặn đáp ứng miễn dịch phát triển ở những bệnh nhân cấy ghép,

thứ có thể làm cho cơ quan cấy ghép bị từ chối. Kháng thể này đã được phê duyệt để sử dụng ở các bệnh nhân ghép thận, tim và gan nhưng ngày nay không còn được sử dụng. Kháng thể này không hoạt động tốt và các tác dụng phụ rất nghiêm trọng; một số người phát triển một tình trạng có khả năng đe dọa tính mạng, nhất là khi việc điều trị đôi lúc kích hoạt các tế bào T giải phóng nồng độ cao các cytokine. Kể từ khi Milstein và Köhler biết cách tạo kháng thể theo yêu cầu, vai trò của kháng thể đã có chỗ đứng vững chắc trong y học.¹⁰⁰ Nhưng trên thực tế, phải mất gần hai thập niên để kháng TNF được phát triển, sự theo đuổi tạo cảm giác như đuổi theo cầu vồng.

Một trong những kháng thể quan trọng nhất được phát triển sau đó là rituximab. Thay vì chặn một cytokine, kháng thể này trực tiếp nhắm vào các tế bào miễn dịch, cụ thể là tế bào B. Khi nó gắn vào một phân tử protein trên bề mặt một tế bào B, tế bào B đó bị phá hủy theo một trong ba cách. Đầu tiên, chính kháng thể có thể khiến tế bào B tự hủy. Hàng tỉ tế bào cơ thể của chúng ta chết theo cách này mỗi ngày để cho phép một sự thay thế lành mạnh của các tế bào trong cơ thể; rituximab có thể kích hoạt cùng chương trình chết tế bào này một cách đơn giản. Cách thứ hai mà kháng thể đó tiêu diệt các tế bào B như sau, trong khi đầu phía trước của nó được gắn vào một tế bào B, phần cuối của nó thu hút các yếu tố trong máu tiêu diệt tế bào B. Ngoài ra, phần cuối của nó có thể được nhận diện bởi các tế bào NK của hệ miễn dịch, có khả năng chống lại tế bào B và tiêu diệt nó. Một lần nữa, hai quá trình cuối cùng này xảy ra như là một phần của hệ phòng thủ miễn dịch bình thường của chúng ta; kháng thể thường gắn vào mầm bệnh hoặc các tế bào bị nhiễm bệnh, những thứ cần bị tấn công, theo cách này. Rituximab về cơ bản khiến tế bào B trong cơ thể bị hệ miễn dịch coi như thứ cần được loại bỏ.

Việc mất tế bào B trong cơ thể do kháng thể này lần lượt có thể làm giảm viêm trong khớp của bệnh nhân, vì vậy rituximab được kê đơn như một loại thuốc thay thế cho những bệnh nhân viêm khớp dạng thấp không được hưởng lợi từ liệu pháp kháng TNF.¹⁰¹ Tuy nhiên, nó đã được phê duyệt lần đầu không phải để giảm nhẹ viêm khớp dạng thấp mà để điều trị ung thư vào năm 1997. Nó đã được sử dụng bởi hơn 750.000 bệnh nhân ung thư. Nhìn thoáng qua, có vẻ như hoàn toàn không chắc rằng một loại thuốc trị ung thư có thể giúp điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp; những bệnh này có ít điểm chung. Nhưng một kháng thể tiêu diệt tế bào B rất hữu ích cho các loại ung thư – bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính và u lympho không Hodgkin – nơi mà là một tế bào B đã mất kiểm soát và trở nên ác tính. Trên thực tế, kháng thể này quan

trọng đến mức nó có trong danh sách các loại thuốc thiết yếu nhất trên thế giới, được đưa ra bởi Tổ chức Y tế Thế giới, mỗi loại thuốc được chọn vì “tiềm năng tác động lên sức khỏe của chúng là đáng chú ý”.¹⁰²

Hiểu biết cặn kẽ của chúng ta về cách các kháng thể tiêu diệt đã dẫn đến những cải tiến trong thiết kế của chúng: Chẳng hạn, các kháng thể có thể được sản xuất với các cấu trúc khác nhau đôi chút làm cho chúng hiệu quả hơn trong việc kích hoạt sự tấn công của các tế bào NK. Nó cũng dẫn đến việc khám phá ra rằng một số người có một biến thể di truyền làm cho các tế bào NK của họ kém hiệu quả hơn trong việc tiêu diệt tế bào được bao phủ bởi kháng thể. Ở bệnh nhân ung thư bạch huyết, có bằng chứng cho thấy sự sai khác di truyền này tương quan với sự đáp ứng thành công ít hơn với rituximab (nhưng vấn đề này còn gây tranh cãi khi được đưa ra trong một số nghiên cứu, tuy không phải tất cả).¹⁰³

Không phải tất cả các kháng thể gắn trên các tế bào B đều hiệu quả như nhau trong việc làm cho chúng chết đi và vì vậy một lĩnh vực khoa học quan trọng là hiểu tại sao rituximab lại hiệu quả đến vậy. Trong phòng thí nghiệm của riêng tôi, chúng tôi đã sử dụng kính hiển vi laser tiên tiến – có giá khoảng nửa triệu bảng mỗi cái – để làm video về quá trình mà rituximab gắn vào một tế bào ung thư và sau đó khiến các tế bào miễn dịch tấn công.¹⁰⁴ Chúng tôi nhận thấy rituximab không bao phủ tế bào ung thư một cách đồng đều mà có xu hướng tập hợp lại ở một bên của tế bào, kéo một số protein về phía đó và vào khu vực nơi kháng thể tích lũy rồi gửi protein khác đến phía đối diện của tế bào. Thực ra, kháng thể này tạo ra một mặt trước và mặt sau của tế bào ung thư gần như hình cầu, hoặc trong biệt ngữ, làm cho tế bào ung thư bị phân cực. Chúng tôi thấy rằng những tế bào ung thư đạt được sự phân cực này, vì lý do mà chúng tôi không hiểu, dễ bị tiêu diệt hơn.

Chỉ cần xem những gì xảy ra bằng kính hiển vi, chúng ta có thể suy ra rằng hiệu quả của rituximab như một loại thuốc, một phần, là do khả năng này để thay đổi cấu trúc của tế bào ung thư, làm cho nó đặc biệt dễ bị các tế bào miễn dịch tiêu diệt. Điều này ngụ ý rằng khi chế tạo các loại thuốc dựa trên kháng thể mới để tiêu diệt một loại tế bào cụ thể, sẽ rất hữu ích để sàng lọc không chỉ những loại gắn đúng loại tế bào mà còn những loại kích hoạt những thay đổi tương đương trong cấu trúc của tế bào đích. Điều này, tuy nhiên, ở góc độ kiến thức – là một giả thuyết chứ không phải là một thực tế – và khó mà biết chắc điều này quan trọng như thế nào vì chúng ta chỉ có thể xem hoạt động đó trong một đĩa nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Than ôi, không thể xem liệu các

kháng thể có kích hoạt những sự kiện này bên trong bệnh nhân hay không. Rốt cuộc, đây là quan điểm của Feldmann từ đầu: chúng ta cần biết những gì xảy ra bên trong cơ thể, nơi toàn bộ hệ thống đang hoạt động, không chỉ trong các tế bào biệt lập trong một đĩa nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Ống kính, được sử dụng trong kính hiển vi hoặc kính viễn vọng, đã mở ra tất cả các loại thế giới mới, trong không gian, trong vùng nước và trong chúng ta. Các công nghệ mới cải thiện cách chúng ta nhìn, đặc biệt là cách chúng ta nhìn *bên trong* cơ thể con người, sẽ đóng một vai trò ngày càng tăng trong nghiên cứu y học, trong một thời gian dài sắp tới.

Thành công của kháng thể kháng TNF, và rituximab, đã bắt đầu xu hướng để tìm kiếm nhiều loại thuốc dựa trên kháng thể hơn, nhưng vào năm 2006 động lực này đã mất. Tranh cãi nổ ra khi một thử nghiệm lâm sàng với một loại thuốc kháng thể khác, có tên là TGN1412, đã gặp phải sai lầm khủng khiếp. Thử nghiệm – do một công ty nhỏ sẽ sớm vỡ nợ thực hiện – đã sử dụng một kháng thể được thiết kế để kích hoạt tế bào T mà không cần sự giúp đỡ thông thường của các tế bào đuôi gai, các tế bào báo động mà Steinman đã phát hiện ra, để phát hiện mối nguy ngay từ đầu. Ý tưởng là những tế bào T này sẽ tấn công ung thư tế bào dễ dàng hơn.

Ở động vật, thuốc đã không gây ra vấn đề gì, vì vậy nó đã được thử ở người – rất may ở liều thấp. Tất cả sáu bệnh nhân được dùng thuốc bị suy tim, suy gan và suy thận và “nhiều tháng ở địa ngục”, như một nạn nhân nói khi được BBC phỏng vấn sau đó.¹⁰⁵ Như chúng ta đã thấy, các loại thuốc thường hoạt động ở người khác so với ở chuột. Ở bệnh nhân, thuốc kích hoạt các tế bào T tới mức độ cao đến mức chúng bắt đầu tấn công các tế bào và mô khỏe mạnh của cơ thể. Các tế bào miễn dịch hoạt động quá mức cũng giải phóng ra các cytokine ở nồng độ cao đến mức chúng gây độc cho cơ thể. Điều đã xảy ra với các bệnh nhân trong thử nghiệm hơi giống những gì có thể xảy ra trong sepsis, một phản ứng thái quá của hệ miễn dịch gây ra bởi một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính. Tất cả các bệnh nhân đều bị sốt, một người bị viêm phổi, tuần hoàn máu bắt đầu suy và các ngón tay và ngón chân của họ đã bị đen. Rất may là không có ai chết, nhưng thử nghiệm lâm sàng là một thảm kịch.

Nhiều nhà khoa học tuyên bố muốn biết – tất nhiên, trong sự nhận thức muộn – rằng việc kích hoạt một đáp ứng miễn dịch mạnh, phá vỡ sự kiểm tra và cân bằng bình thường của cơ thể, chắc chắn là một ý kiến tồi. Tuy nhiên, một cuộc điều tra chính

thức cho thấy rằng các vấn đề là do một “tác dụng sinh học không lường trước được của thuốc ở con người”.¹⁰⁶ Dù thảm họa có thể dự đoán được hay không, hậu quả là rất lớn và bao gồm những thay đổi lớn trong cách mà thử nghiệm trên người hiện nay được phê duyệt. Chẳng hạn, một nhóm bệnh nhân không bao giờ nên được cho sử dụng một loại thuốc mới cùng một lúc: một khoảng thời gian chờ cho phép các tác dụng phụ trở nên rõ ràng. Trong trường hợp này, các bệnh nhân xuất hiện một phản ứng viêm có thể đã được nhận ra trong vòng chín mươi phút.¹⁰⁷ Vì vậy, việc chờ đợi khoảng thời gian ngắn này có thể tránh cho các bệnh nhân tiếp theo chịu cùng một tổn thương. Bài học quan trọng cho khoa học là nhận ra – tất cả quá đột ngột – rằng việc mày mò với hệ miễn dịch của chúng ta giống như cố gắng khai thác năng lượng hạt nhân: có rất nhiều tiềm năng nhưng một sai lầm có thể gây thảm họa.

Cuối cùng, việc phát hiện ra liệu pháp kháng TNF cho chúng ta thấy rằng hiểu biết chi tiết về miễn dịch được tưởng thưởng, không chỉ bởi nó tiết lộ một vẻ đẹp tiềm ẩn trong cách cơ thể con người hoạt động mà còn vì đây là một lĩnh vực khoa học dẫn đến các loại thuốc mới. Tuy nhiên, con đường đến với mỗi loại thuốc mới không phải là đường cao tốc; nó là một ngõ hẹp, chưa được khám phá trên đỉnh vị vệ tinh và đầy những góc khuất. Việc đi nhanh không an toàn. Chúng ta phải lập bản đồ nhiều hơn về hệ miễn dịch để hiểu làm thế nào và tại sao hoạt tính của nó thay đổi, để hiểu các ranh giới nó hoạt động an toàn trong đó và, quan trọng là, làm thế nào nó kết nối với các hệ cơ quan khác trong cơ thể – đó là nơi mà tiếp sau đây chúng ta sẽ chuyển sự chú ý đến.

PHẦN II

THIÊN HÀ BÊN TRONG

Chương 5

Sốt, stress và sức mạnh của tâm trí

MỘT NGÀY ĐẦU NĂM 1996, tôi tình cờ thấy cách các tế bào miễn dịch hỗ trợ chống lại ung thư. Ở tuổi hai mươi lăm, tôi vừa nhận bằng tiến sĩ vật lý ở Glasgow và đặt chân đến phòng thí nghiệm Đại học Harvard để nghiên cứu về hệ miễn dịch. Người đứng đầu phòng thí nghiệm, Jack Strominger, vào thập niên 1950, là người đã giúp khám phá cơ chế tác dụng của penicillin và sau đó chuyển sự chú ý của mình đến cách các tế bào T phát hiện các dấu hiệu bệnh tật trong cơ thể. Công trình này là công trình giúp cho ông trở thành ứng cử viên cho giải Nobel.¹ Nhóm nghiên cứu của ông bao gồm toàn các nhà khoa học tràn đầy động lực và tài năng, khoảng hai mươi người làm việc trong khuôn viên chính trường Harvard nơi tôi làm việc và hai mươi người khác trong một phòng thí nghiệm thứ hai ông điều hành trong khuôn viên Trường Y Harvard ở cách đó một vài dặm, tất cả đều hiểu biết về hệ miễn dịch một cách thấu đáo hơn nhiều những gì tôi đã lược lặt được từ chương trình vật lý của mình. Tôi cảm giác như thể tôi được nhận vào thông qua một lối hành chính nào đó.

Vào thời điểm tôi đến, phòng thí nghiệm Strominger đang tập trung vào việc tìm hiểu như thế nào và ở mức độ nào các tế bào

bạch cầu của chúng ta có tên là tế bào tiêu diệt tự nhiên NK có thể tấn công các tế bào ung thư. Để tiến hành nghiên cứu điều này, các tế bào NK được phân lập từ máu – được lấy từ các nhà nghiên cứu ở phía cuối hành lang – và trộn lẫn với các loại tế bào ung thư khác nhau. Các tế bào ung thư đã được gắn một đồng vị phóng xạ, để nếu chúng bị tiêu diệt, phóng xạ sẽ tràn ra từ các tế bào ung thư này vào dịch môi trường. Sau đó, bằng cách đo độ phóng xạ của dịch lỏng này, chúng ta có thể phần nào phán đoán tỉ lệ tế bào ung thư bị giết bởi các tế bào NK. Một ngày nọ, có lẽ do kiến thức nền tảng của tôi là về vật lý hơn là sinh học, tôi tự hỏi điều gì sẽ xảy ra nếu chúng ta làm nóng các tế bào lên một chút. Tôi không chủ định bất kỳ giả thuyết nào để kiểm tra hoặc dự đoán bất kỳ điều gì, đó chỉ đơn giản là những bản thảo khoa học. Vì vậy, tôi đã nâng nhẹ nhiệt độ tế bào ung thư lên khoảng 41 °C và phát hiện ra rằng chúng bị tiêu diệt hiệu quả hơn nhiều.

Tôi đã không tiếp tục theo đuổi quan sát này, nhưng một vài năm sau, các nhà khoa học khác đã tạo ra một bước đột phá bằng cách lý giải tại sao điều này xảy ra: nhiệt có thể khiến một số loại tế bào ung thư biểu hiện ra bề mặt các “protein cảm ứng stress” – những protein chỉ biểu hiện khi tế bào ở trạng thái stress. Không phải bị stress theo nghĩa thông thường mà các tế bào trải qua cái gọi là đáp ứng stress khi chúng bị tổn thương bởi, Chẳng hạn, tiếp xúc với nhiệt độ cao, độc tố hoặc tia cực tím. Các phân tử protein bị biến dạng do nhiệt, trong khi tia cực tím có thể phá vỡ vật liệu di truyền của tế bào, và nếu một tế bào gặp những vấn đề này, nó sẽ vận chuyển các phân tử protein ra bề mặt, hiện tượng này không được ghi nhận trên các tế bào khỏe mạnh. Những protein này hoạt động như một dấu hiệu đặc trưng của các tế bào bị hư hại và khi các tế bào NK phát hiện ra những protein này, chúng sẽ tấn công nó.² Phát hiện của riêng tôi ở đây không quan trọng – khám phá lớn được thực hiện bởi những người hiểu quá trình – nhưng nó phác họa cách khoa học đôi khi tiến về phía trước khi ai đó bất chợt hỏi câu hỏi bên lề. Đó là lý do tại sao nhiều người đứng đầu các phòng thí nghiệm muốn thuê người có kiến thức nền tảng khác nhau. Bản thân tôi đã trở thành một người đứng đầu phòng thí nghiệm, bây giờ tôi biết rằng không có gì sai khi tôi được đưa vào một phòng thí nghiệm sinh học hàng đầu với bằng tiến sĩ vật lý. Các giáo sư tại Harvard đã biết từ trước đó.

Ý tưởng về việc sử dụng nhiệt để điều trị ung thư đã được biết đến từ lâu. Trên thực tế, nó có thể được tìm thấy trong mô tả lâu đời nhất về bệnh ung thư mà chúng ta có: trên cuộn giấy papyrus Edwin Smith từ khoảng 3.000 năm trước.³ Văn bản được coi như là một cuốn sách y khoa Ai Cập cổ đại này đã mô tả cụ thể việc

dùng dao và que nóng để xử lý ung thư vú. Điều này có lẽ thể hiện nỗ lực dùng nhiệt để đốt cháy tế bào ung thư hơn là sử dụng cho bất cứ mục đích gì tinh vi hơn. Tuy nhiên, các thí nghiệm hiện đại cho thấy rằng ngoài việc đốt cháy các tế bào bị bệnh, nhiệt thực sự có thể giúp điều trị một số loại ung thư. Chẳng hạn, ở những con chuột bị ung thư phổi, sốt nhiệt làm giảm nguy cơ lan rộng của ung thư.⁴ Và việc giữ chuột trong lồng được làm ấm đến 30°C có thể tăng số lượng tế bào T xâm nhập và nhắm vào khối u.⁵ (Điều đó không có nghĩa là nó sẽ mang lại hiệu quả trực tiếp. Những con chuột được giữ trong môi trường ấm áp có xu hướng ít hoạt động hơn, uống nhiều hơn, v.v... và bất kỳ tác dụng nào trong số này đều có thể làm tăng đáp ứng miễn dịch của chúng.)

Trong y học hiện đại, nhiệt độ trên 50°C đôi khi được sử dụng để tiêu diệt tế bào ung thư một cách trực tiếp, ví dụ thông qua sử dụng sóng vô tuyến. Và nhiệt độ gần giống khi bị sốt đôi lúc được tạo ra cục bộ hay trên toàn bộ cơ thể để tăng cường hiệu quả của các tác nhân hóa học được đưa vào đồng thời – phương pháp điều trị này được gọi là liệu pháp tăng nhiệt.⁶ Nhưng nhiệt không được sử dụng để điều trị ung thư thường xuyên. Một lý do cho điều này là mối quan hệ giữa nhiệt, protein cảm ứng stress, viêm và ung thư hóa ra phức tạp hơn nhiều so với hiểu biết của bất cứ ai vào thời điểm tôi thực hiện thí nghiệm nhiệt.

Để bắt đầu, trong khi hệ miễn dịch của chúng ta thường có thể ức chế hoặc tiêu diệt ung thư, thì nó cũng có thể làm điều ngược lại, và có ít nhất hai cách mà bệnh ung thư có thể hưởng lợi từ đáp ứng miễn dịch, những vấn đề này làm cho tình hình sau đó có thể trở nên tồi tệ hơn do sự tăng nhiệt. Điều đầu tiên phải kể đến là nhiều tế bào ung thư sao chép các tính năng của các tế bào miễn dịch – bằng cách biểu hiện các bộ phận tử protein như các tế bào miễn dịch – giúp chúng phản ứng với cytokine và các tiết tố khác được tạo ra trong quá trình viêm. Điều này cho phép các tế bào ung thư chiếm quyền điều khiển các tế bào miễn dịch sử dụng để nhân lên và di chuyển khắp cơ thể, để chúng cũng phát triển, mở rộng và phát tán. Thứ hai, khối u rắn đôi khi được hưởng lợi từ viêm cục bộ vì hiện tượng này có thể làm tăng nguồn cung cấp dinh dưỡng và oxy cho khối u. Trên thực tế, các tế bào miễn dịch có thể có lợi cho các tế bào ung thư bằng cách thay vì trốn tránh một cuộc tấn công miễn dịch, một số khối u tiết ra các phân tử protein đặc biệt để thu hút các tế bào miễn dịch đến sống bên trong chúng.⁷ Các khối u này thường tiết ra các hormone để thay đổi bản chất của đáp ứng miễn dịch tại vị trí của khối u, vô hiệu hóa khả năng tấn công của các tế bào miễn dịch trong khi đó vẫn duy trì tình trạng viêm cục bộ thúc đẩy khối u phát triển.⁸ Một

khối u duy trì tình trạng viêm cục bộ đôi khi được coi là vết thương không bao giờ lành.

Một sự phức tạp khác là các tế bào ung thư biểu hiện các protein cảm ứng stress ở bề mặt của chúng – các protein này được phát hiện bởi các tế bào NK như một dấu hiệu bệnh lý – đôi khi các protein này được tiết ra ở dạng hòa tan vào môi trường xung quanh. Những tiết tố này có thể hoạt động như một mồi nhử, bám vào các protein thụ thể trên các tế bào miễn dịch, ngăn chúng phát hiện các tế bào ung thư thực tế.⁹ Nhưng một lần nữa, điều ngược lại hoàn toàn cũng có thể xảy ra. Một số thí nghiệm đã phát hiện ra rằng việc giải phóng các protein cảm ứng stress từ các khối u khiến các tế bào NK trở nên cảnh giác hơn và thậm chí còn giúp tăng hiệu quả tấn công các khối u.¹⁰ Hay nói khác đi, những tiết tố từ khối u trong tình huống này có thể bất hoạt quá trình tấn công miễn dịch, trong tình huống khác lại có thể khuếch đại cuộc tấn công. Đây là điểm vượt trội của kiến thức hiện tại nơi hiểu biết của chúng ta trở nên mờ nhạt, điều này cũng giải thích tại sao rất khó để biết nếu, khi nào và đối với loại ung thư nào thì việc tăng hay giảm biểu hiện của các protein cảm ứng stress mang lại lợi ích, bằng nhiệt hay bằng bất kỳ cách nào khác.

Bây giờ, để trường hợp đặc biệt của bệnh ung thư sang một bên, có một thực tế là tất cả các động vật máu nóng đều có thể tăng nhiệt độ cơ thể khi bị nhiễm trùng – mà chúng ta gọi là sốt – cho thấy khả năng này phải mang lại lợi thế sinh tồn cực kỳ quan trọng, đặc biệt là nó đòi hỏi rất nhiều năng lượng; để nhiệt độ cơ thể tăng lên 1 °C đòi hỏi sự trao đổi chất của cơ thể tăng khoảng 10–12%.¹¹ Điều kỳ diệu hơn nữa là ở động vật máu lạnh như bò sát, cá và côn trùng, quá trình nhiễm trùng cũng tăng nhiệt độ. Không thể thay đổi nhiệt độ từ bên trong, chúng làm điều đó bằng cách di chuyển vào môi trường ấm hơn. Thật đáng ngạc nhiên, hành vi tìm kiếm nhiệt của kỳ nhông hay cá ngừ bị nhiễm bệnh có thể được giảm bớt bằng các loại thuốc hạ sốt mà chúng ta thường dùng, chẳng hạn như aspirin.¹² Điều này có nghĩa là ít nhất một số quá trình hóa học và sinh học khiến một loài bò sát hay cá tìm kiếm môi trường sống ấm áp hơn khi bị nhiễm trùng tương tự như ở con người khi bị sốt. Thậm chí các cây trồng cũng có thể có khả năng giống như bị sốt, như nhiệt độ của lá cây đậu có thể tăng lên khi bị nhiễm nấm.¹³

Xuyên suốt lịch sử loài người, cơn sốt được coi như là ma quỷ hay thế lực siêu nhiên, một vấn đề cần được chữa trị. Trong suốt thế kỷ 18 và 19, người ta thường chết vì sốt: sốt vàng da, sốt cảm nóng, sốt xuất huyết, sốt thương hàn, v.v...¹⁴ Các bác sĩ đã sử dụng

các phương pháp khủn khiếp để cố gắng chữa sốt, đổ mồ hôi hoặc nôn hoặc trích máu. Bây giờ chúng ta biết rằng sốt là một phần phản ứng của cơ thể với bệnh, chứ không phải là bệnh. Sốt tạm ngưng cuộc sống của tất cả chúng ta; một lời nhắc nhở định kỳ rằng cách chúng ta cảm nhận thuộc về sinh lý cơ thể của chúng ta.

Tăng nhiệt độ giúp cơ thể chống lại nhiễm trùng bằng nhiều cơ chế khác nhau, ảnh hưởng trực tiếp đến mầm bệnh và tăng cường hoạt động của hệ miễn dịch. Hầu hết các mầm bệnh tác động đến chúng ta đã tiến hóa để phát triển mạnh ở nhiệt độ bình thường của cơ thể. Do đó, tốc độ nhân lên của virus, Chủng hạm, giảm 200 lần khi nhiệt độ tăng lên 40–41 °C.¹⁵ Con sốt cũng giúp hệ miễn dịch bằng cách tăng số lượng tế bào miễn dịch xâm nhập vào máu từ tủy xương, nơi chúng được sản xuất. Như một hệ quả của điều này, và vì nhiệt cũng khiến các tế bào miễn dịch tạo ra các protein thụ thể dẫn dắt chúng đến các vị trí bị viêm, nên sốt làm tăng dòng chảy của các tế bào miễn dịch đến nơi cần thiết.¹⁶ Khi các tế bào ở đúng vị trí, tất cả các hoạt động của tế bào miễn dịch có thể được tăng cường bằng cách tăng nhiệt độ: đại thực bào bao quanh và nuốt vi khuẩn tốt hơn; tế bào B tạo ra nhiều kháng thể hơn; các tế bào đuôi gai được phát hiện bởi Steinman hoạt hóa các tế bào T tốt hơn, v.v... Nhưng giống như mọi thứ diễn ra với hệ miễn dịch, quá trình này có thể vượt mức. Mặc dù hiếm khi gây ra nguy hiểm thực sự, sốt đôi khi có thể dẫn đến co giật. Phổ biến hơn nhiều là cảm giác mà bạn không còn làm chủ được cơ thể và tinh thần của mình.¹⁷

Cơ đau tinh thần của một cơn sốt đơn thuần là mối liên kết giữa hệ miễn dịch và tâm trí của chúng ta. Thật khó để diễn đạt bằng lời, ngay cả đối với Virginia Woolf: “Tiếng Anh, thứ ngôn ngữ có thể diễn tả suy nghĩ của Hamlet và bi kịch của Lear, lại không có từ nào mô tả sự rùng mình và đau đầu. Nó diễn tiến một chiều. Một nữ sinh tốt bụng, khi yêu, có Shakespeare, Donne, Keats để nói lên suy nghĩ của mình cho cô ấy; nhưng hãy thử để một người đang khó chịu mô tả một cơn đau trong đầu cho bác sĩ và ngôn ngữ ngay lập tức trở nên bất lực.”¹⁸

Sự kích hoạt để cơ thể tăng nhiệt độ – ở con người chúng ta và có lẽ là ở tất cả các loài động vật – là sự nhận biết các dấu hiệu của mầm bệnh bằng các thụ thể nhận dạng mẫu miễn dịch. Đây là những thụ thể, được thảo luận trong Chương 1, là những thực thể mà Janeway dự đoán và sau đó được phát hiện ở ruồi, rồi ở con người. Khi các thụ thể này gắn vào lớp vỏ bên ngoài của vi khuẩn hoặc virus chủng hạm, một đáp ứng miễn dịch bắt đầu và một

phản hệ quả của phản ứng này là các cytokine được tiết ra. Như chúng ta đã thảo luận trong Chương 3, các cytokine kêu gọi hành động của các loại tế bào miễn dịch khác nhau. Nhưng cytokine cũng ảnh hưởng đến hành vi của nhiều loại tế bào khác trong cơ thể, bao gồm cả tế bào thần kinh. Trên thực tế, một trong những lý do khiến việc ngăn chặn các cytokine tỏ ra rất hiệu quả trong việc điều trị viêm khớp dạng thấp trên một số bệnh nhân nằm ở chỗ việc ngăn chặn này không chỉ giúp hạn chế tình trạng viêm, từ đó đó làm tăng khả năng vận động của khớp bệnh nhân, mà nó còn hạn chế tác động của tình trạng viêm lên hệ thần kinh, do đó bệnh nhân thường cảm thấy khá lên nhanh chóng.¹⁹

Cũng như các cytokine, việc phát hiện mầm bệnh bằng các thụ thể nhận dạng mẫu cũng kích hoạt việc sản xuất hormone prostaglandin E2. Prostaglandin E2 có thể được sản xuất bởi gần như tất cả các loại tế bào trong cơ thể, nhưng trong đáp ứng miễn dịch, nó chủ yếu được sản xuất bởi tế bào miễn dịch cũng như các tế bào khác đáp ứng với cytokine được sản xuất bởi tế bào miễn dịch.²⁰ Việc sản xuất ra các cytokine và hormone prostaglandin E2, về cơ bản là cách hệ miễn dịch cảnh báo não bộ về sự nguy hiểm và kích hoạt cơn sốt.²¹ Aspirin làm giảm sốt bằng cách ngăn chặn prostaglandin E2 được sản xuất ra.²² (Bạn có thể đã bắt gặp hormone prostaglandin E2 là hoạt chất trong gel hoặc thuốc viên nén giúp chuyển dạ ở phụ nữ mang thai. Khả năng gây chuyển dạ không liên quan trực tiếp đến vai trò của nó trong cơn sốt, chỉ là mỗi hormone và mỗi cytokine đều có vô số tác dụng trong cơ thể và khả năng của prostaglandin E2 là giúp thư giãn cơ bắp để bắt đầu quá trình co bóp tử cung trong sinh nở.)

Trong một cơn sốt, các cytokine và hormone này hoạt động trên một vùng não được gọi là vùng dưới đồi. Đáp ứng lại, vùng dưới đồi báo hiệu cho cơ thể sản xuất một loại hormone khác là noradrenalin, làm hạn chế các mạch máu ở tứ chi của cơ thể và kích hoạt các tế bào mỡ nâu đốt cháy năng lượng và tạo nhiệt (đây là công việc chuyên biệt cho loại tế bào này) cùng với đó là acetylcholine, hoạt chất hoạt động trên cơ bắp gây cảm giác rung mình, tất cả đều có tác dụng làm tăng nhiệt độ của cơ thể. Vùng dưới đồi cũng kiểm soát cảm giác đói, khát và buồn ngủ, cũng như những cảm xúc phức tạp hơn như tìm kiếm sự gần gũi với người khác và ham muốn tình dục của chúng ta. Bởi vì điều này, bên cạnh cảm giác buồn ngủ và ăn không ngon miệng, dịch tiết từ các tế bào miễn dịch ảnh hưởng đến tất cả các loại hành vi và cảm xúc. Mặc dù điều này chưa được làm rõ một cách chi tiết, nhưng hệ miễn dịch chắc chắn đóng vai trò định hình tâm trạng và cảm xúc của chúng ta. Những điều này có thể chỉ là kết quả vô tình do

cách thức các hormone và cytokine kết nối với nhau, cũng có thể là sự tiến hóa cho một lý do nhất định nào đó. Đây là một lợi thế trong việc tìm kiếm sự an ủi từ những người chăm sóc bạn khi bị bệnh. Dường như âm nhạc không phải là thức ăn duy nhất của tình yêu; sự quan tâm chăm sóc có thể được kích hoạt bởi phản ứng hóa học của các tế bào miễn dịch phát hiện mầm bệnh.

Nhìn rộng ra, hệ miễn dịch và hệ thần kinh của chúng ta luôn đối thoại với nhau, ảnh hưởng đến nhau thông qua dòng chảy của các cytokine và hormone của cơ thể. Rất nhiều hormone ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của chúng ta, bao gồm hormone giới tính estrogen và testosterone, nhưng chính những hormone gây stress mới có tác động lớn nhất. Tất cả chúng ta đều biết stress là gì, mặc dù nó khó định nghĩa. Nó có thể bao gồm tất cả như một cơn sốt hoặc thoáng qua như khi lo lắng hoặc bị kích thích. Điều rõ ràng là stress có thể có ảnh hưởng lớn đến sức khỏe của chúng ta, do mối liên hệ của nó với hệ miễn dịch. Chẳng hạn, việc giảm stress có thể tăng cường khả năng miễn dịch. Và kiến thức của chúng ta về mối liên hệ giữa stress, hormone và hệ miễn dịch đã dẫn đến một trong những chiến thắng y học vĩ đại nhất của loài người – như chúng ta sẽ thấy tiếp sau đây.

Vào ngày 1 tháng 4 năm 1929, bác sĩ người Mỹ Philip Hench đã có cuộc hẹn như thường lệ với một bệnh nhân tại Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. Bệnh nhân sáu mươi lăm tuổi này tình cờ đề cập đến việc cơn đau do viêm khớp dạng thấp giảm đi khi ông bị vàng da (vàng da thường do vấn đề ở gan của người). Bệnh nhân nói với Hench rằng một ngày sau khi vàng da xuất hiện, anh ta có thể đi bộ một dặm mà không đau đớn, điều anh ta không thể làm trước đó. Hench, một fan hâm mộ thám tử Sherlock Holmes của nhà văn Arthur Conan Doyle,²³ đã thu giữ những lời bình luận của bệnh nhân này như một đầu mối. Ông tự hỏi phải chăng một chất nào đó trong cơ thể, được tạo ra khi một người bị vàng da, đã làm giảm bớt triệu chứng của bệnh viêm khớp dạng thấp. Ông gọi nó là chất X.

Trong vài năm tiếp theo, Hench tình cờ gặp những người khác cũng trải qua những điều tương tự và ông ghi nhận rằng mọi vấn đề ở bệnh nhân bị vàng da thường được dịu bớt, không chỉ viêm khớp dạng thấp, mà còn cả viêm mũi dị ứng hay hen suyễn nghiêm trọng.²⁴ Ông cũng bắt đầu ghi lại những giai thoại từ những phụ nữ mang thai bị viêm khớp dạng thấp nói rằng họ cũng thấy cơn đau do đau khớp cũng thuyên giảm khi mang thai. Bằng phương pháp thử sai, Hench đã bắt tay vào xác định chất X. Ông đã tiêm hay cho uống dịch chiết từ gan, mật pha loãng, thậm

chỉ là máu, để cố gắng giúp đỡ bệnh nhân viêm khớp. Mọi thử nghiệm đều thất bại.

Tại một nơi khác ở Mayo Clinic, nhà hóa sinh Edward Kendall đang thực hiện một nhiệm vụ khác: cô lập các hormone do tuyến thượng thận sản xuất – thuật ngữ “hormone” được sử dụng lần đầu vào năm 1905, bởi nhà sinh lý học Ernest Starling ở London, để mô tả “các chất truyền tín hiệu hóa học tăng tốc từ tế bào này sang tế bào khác trong dòng máu, có thể điều phối các hoạt động và sự phát triển của các bộ phận khác nhau của cơ thể”.²⁵ Tại Đại học Basel, nhà hóa học người gốc Ba Lan Tadeusz Reichstein đã làm việc độc lập với cùng mục tiêu.²⁶ Để hình dung về đòi hỏi của nỗ lực này, một tấn mô tuyến thượng thận từ gia súc, nhận được từ lò mổ, được kỳ vọng là sẽ mang lại khoảng hai mươi lăm gram hormone hoạt tính.²⁷ Kendall đã tách ra một vài chất trong số đó, những chất mà ông chỉ đơn thuần đặt tên từ A tới F. Một trong số đó, chất mà Kendall đã đặt tên là hợp chất E và Reichstein gọi là Fa, có hoạt tính sinh học đặc biệt, dựa trên các thí nghiệm trên động vật. Bước đột phá diễn ra sau khi Hench và Kendall thảo luận về các hướng nghiên cứu dường như khác nhau của họ vào tháng 1 năm 1941.²⁸

Hench không biết gì về hợp chất E và Kendall cũng không biết gì về viêm khớp dạng thấp, nhưng từ cuộc mạn đàm bên ly cà phê và những chia sẻ về kinh nghiệm riêng biệt của họ, một ý tưởng đã nảy sinh.²⁹ Hench và Kendall quyết định rằng rất đáng để thử xem liệu chất E chiết xuất từ tuyến thượng thận có phải là chất X mà Hench đang tìm kiếm hay không. Ngay cả khi nó không phải, kết quả nhận được có thể sẽ thú vị. Hench ghi lại kế hoạch trong sổ ghi chép của mình nhưng phải mất gần tám năm trước khi ông có đủ lượng hợp chất E để thử nghiệm ý tưởng.³⁰ Vào ngày 21 tháng 9 năm 1948, một phụ nữ hai mươi chín tuổi ở Indiana bị viêm khớp dạng thấp suy nhược đã được điều trị bằng hợp chất E, chất mà cuối cùng Kendall cũng đã lấy được từ công ty dược phẩm Merck. Hai ngày sau, người phụ nữ này đã có thể đi lại và để ăn mừng, cô đã rời bệnh viện hẳn ba giờ đồng hồ để mua sắm.³¹

May mắn đã cất lên tiếng nói của mình. Hench đã tình cờ ước đoán được liều lượng hormone cần thiết để thấy tác dụng – một liều cao hơn hầu hết liều lượng mà các bác sĩ nghĩ là ổn để thử – và sử dụng các tinh thể ở kích thước phù hợp để hòa tan trong cơ thể với tỉ lệ thích hợp.³² May mắn cũng lộ diện theo những cách ít khoa học hơn: khi lọ hợp chất E quý giá đầu tiên đến bệnh viện đã rơi xuống sàn đá cẩm thạch mà không vỡ.³³

Khi Kendall được mời đến gặp bệnh nhân, người phụ nữ này đã đứng dậy khỏi giường và nói: “Hãy cho tôi bắt tay ông.”³⁴ Là một nhà hóa học, ông hiếm khi gặp bệnh nhân và khoanh khắc đó vô cùng có ý nghĩa với ông, đỉnh cao của mười tám năm làm việc. Hench cũng hiểu tầm quan trọng của sự thành công này – đến mức ông khẳng khái muốn đổi tên hợp chất thành hợp chất H, và không nên thảo luận qua điện thoại về nó, phòng trường hợp ai đó nâng tay trên phát hiện của họ.³⁵

Trong vài tháng tiếp sau, Hench đã điều trị cho nhiều bệnh nhân khác. Nhiều người đã bị giam cầm trên chiếc xe lăn thời gian dài trước đó nay bỗng chốc đứng được trên chính đôi chân của họ. Hench đã trình bày kết quả lần đầu tiên tại một buổi gặp với các cộng sự tại Mayo Clinic vào ngày 20 tháng 4 năm 1949.³⁶ Tin đồn về một phát hiện lớn sẽ được công bố làm căn phòng trở nên chật cứng. Có lẽ do chứng rối loạn ngôn ngữ của mình mà Hench là một trong những diễn giả đầu tiên tại Mayo Clinic sử dụng slide và các phương tiện hỗ trợ trực quan.³⁷ Nhân dịp này, ông đã chiếu một bộ phim màu về bệnh nhân trước và sau khi điều trị, vào thời điểm đó hầu hết các bộ phim và ảnh chụp vẫn còn là đen trắng và TV là một điều lạ lẫm. Những thay đổi ở bệnh nhân là rất đáng chú ý, và khoanh khắc đó còn khiến tất cả xúc động hơn vì nhiều khán giả có quen biết bệnh nhân. Bộ phim làm dậy lên những tràng pháo tay vang dội ngay cả trước khi kết thúc. Sau khi chiếu bộ phim, Hench tiến tới bục giảng và nhận được sự hoan nghênh nhiệt liệt.³⁸ Kendall tiếp tục bài diễn thuyết, và nhấn mạnh làm thế nào hóa học cơ bản tạo nền tảng phát triển cho các loại thuốc mới.³⁹ Ngay sau đó, vào năm 1950, Hench, Kendall và Reichstein đã được trao giải Nobel. Từ lúc ra đời cho đến nay, chưa bao giờ giải Nobel được trao nhanh đến như vậy.⁴⁰

Bây giờ chúng ta biết rằng trong số các hormone do tuyến thượng thận sản xuất ra để đối phó với stress, có một chất đặc biệt quan trọng đối với hệ miễn dịch là cortisol.⁴¹ Cortisol hoạt động để chuẩn bị cho cơ thể con người sẵn sàng trong các tình huống stress bằng cách giúp thiết lập phản ứng chống trả hay bỏ chạy: tăng lượng đường trong máu và làm giãn mạch máu ở các cơ bắp để chuẩn bị cho cơ thể hành động tức thời. Quan trọng là cortisol cũng làm dịu hệ miễn dịch, có lẽ để ngăn chặn phản ứng viêm kích hoạt hay trở nên quá mức khi cơ thể bị stress, và có lẽ cũng vì đáp ứng miễn dịch không quan trọng ngay lập tức trong tình huống chống trả hay bỏ chạy và năng lượng sử dụng tốt nhất ở nơi khác. Nhìn chung, cortisol có một tác động đáng kinh ngạc đến cơ thể con người, ảnh hưởng đến hoạt động của khoảng một phần năm trong số 23.000 gen của con người.⁴²

Chất X, hợp chất E, chất Fa, hợp chất H hay chính xác hơn là hợp chất được Merck tổng hợp, được đặt tên là cortison (nó có liên quan rất chặt chẽ với cortisol; các enzyme trong cơ thể có thể chuyển đổi từ dạng này sang dạng khác).⁴³ Nó nhanh chóng trở thành loại thuốc được tìm kiếm nhiều nhất trong lịch sử. Trong ba năm, cortison tạo nên cơn khát trong khi các công ty thì cố gắng tìm ra cách sản xuất nó với lượng lớn.⁴⁴ Dù vậy, chưa có một hiểu biết cụ thể nào về cơ chế tác dụng của cortison trong vai trò là một loại thuốc. Đây là giai đoạn mà các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mới được đưa vào sử dụng,⁴⁵ và tri thức khoa học thời điểm này nắm được rất ít thông tin về các thành tố của hệ miễn dịch, vì vậy nhu cầu về hormone này và cách sử dụng nó – bao gồm cả liều lượng và đối tượng bệnh nhân phù hợp với liệu pháp – tất cả đều đến từ những quan sát, tin đồn và giai thoại. Sự kiện đó diễn ra một cách may mắn trong tình cảnh của xã hội lúc bấy giờ. Nếu ngày hôm nay ai đó nói rằng tồn tại một hợp chất có tác động đến hoạt động của một phần năm gen của con người và nó có thể trở thành một loại thuốc hữu ích, thì chắc sẽ không ai nhìn nhận chúng một cách nghiêm túc. Quá lộn xộn và phức tạp để hình dung về khả năng thành công.⁴⁶

Hench biết rằng cortison không hẳn là một phương thuốc thần kỳ cho bệnh viêm khớp dạng thấp, mặc cho những nhận định đầy chắc chắn của báo chí, truyền thông. Nó chỉ làm giảm các triệu chứng trong một thời gian tương đối ngắn. “Cortison là lính cứu hỏa dập lửa, nhưng không phải là người thợ mộc giúp xây dựng lại ngôi nhà bị hư hại,” ông nói.⁴⁷ Quan trọng hơn, ông đã sớm nhận ra những tác dụng phụ đáng kể trên các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp dùng cortison nhiều lần.⁴⁸ Chúng bao gồm yếu cơ, mệt mỏi và tăng cân. Nhưng đó là câu chuyện sau đó khi các tác dụng phụ của việc sử dụng cortison cho bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trở nên rõ ràng, và tầm quan trọng của một liệu pháp lâu dài được quan tâm tới. Cortison còn được đánh giá là có hiệu quả trong điều trị hen suyễn (cũng như một số bệnh khác) với liều thấp hơn nhiều so với yêu cầu để điều trị viêm khớp dạng thấp. Kể từ đó, cortison và các dẫn xuất của nó – thường được gọi là steroid, tên của nhóm các hợp chất có cấu trúc hóa học tương tự – từ năm này qua năm khác, là một trong những loại thuốc được kê đơn rộng rãi nhất trên thế giới.

Bản thân cortisol cũng được sử dụng như một loại thuốc – trong trường hợp này thường được gọi là hydrocortisone – Chẳng hạn, trong một loại kem có thể bôi lên da làm giảm sưng hoặc điều trị các kích ứng nhẹ. Một hoạt chất tổng hợp rất giống với cortisol – dexamethasone – mạnh hơn khoảng bốn mươi lần trong việc ức

chế các đáp ứng miễn dịch và được sử dụng theo nhiều cách, để điều trị viêm thấp khớp, bệnh ngoài da, dị ứng nghiêm trọng và còn nhiều hơn nữa. Các loại thuốc khác tương tự cortisol được sử dụng trong các ống hít dành cho bệnh nhân hen suyễn.

Các cuốn sách khoa học đề cập đến những tiến bộ y học thường sử dụng các câu chuyện về bệnh nhân để tạo cảm xúc dẫn dắt câu chuyện. Được khích lệ bởi nhà xuất bản để làm điều này, tôi đã hỏi con trai tôi, lúc đó mười hai tuổi, con nghĩ gì về thuốc hít hen suyễn của mình. Thằng bé nhìn tôi như thể tôi vừa hỏi “Hôm nay chúng ta có đi lên sao Hỏa không?” rồi bước ra khỏi phòng. Việc đó cho thấy một điều. Nhiều người bị hen suyễn nhẹ không còn nghĩ mình là bệnh nhân. Ống hít là một phần của cuộc sống hàng ngày: kết quả từ một trong những câu chuyện khoa học vĩ đại nhất từ trước đến nay.

Có lẽ đáng ngạc nhiên là sự nghiệp khoa học của Hench và Kendall đã không kết thúc trong vinh quang như mong đợi. Mặc dù Hench đã không được chẩn đoán chính thức, nhưng nhiều người, bao gồm cả con trai John của ông, nghĩ rằng ông bị trầm cảm, hoặc ít nhất là thái độ của ông đã thay đổi, sau khi nhận giải Nobel. Khi các nhà khoa học và bác sĩ lâm sàng chỉ trích cortison vì tác dụng phụ của nó, Hench đã tự mình dùng nó. Con trai ông nhớ lại rằng “cũng như bao người khác,... những người đã không vạch rõ ranh giới giữa công việc và phần còn lại của cuộc đời, bố đã thấy rất khó khăn để tiếp nhận những chỉ trích coi công việc và thành tích của ông như sự lừa dối”.⁴⁹

Hench đã lên kế hoạch viết một cuốn sách về lịch sử của bệnh sốt vàng da. Chủ đề này không phức tạp như vẻ ngoài của nó: các bác sĩ quân đội Mỹ đã chứng minh ý tưởng của một nhà khoa học người Cuba rằng căn bệnh này là do muỗi mang theo, dẫn đến những mô thức mới trong y học và đạo đức nhân đạo. Để khai thác câu chuyện, Hench đã nghiêm khắc với bản thân như cách khiến ông trở thành một nhà sinh vật học vĩ đại. Ông đã dành hai mươi năm để thu thập hàng ngàn tài liệu, hình ảnh và đồ tạo tác, phỏng vấn nhiều bác sĩ và nhà khoa học liên quan. Các vật phẩm ông thu thập được chứa đầy 153 hộp.⁵⁰ Nhưng ông đã ra đi, ở tuổi sáu mươi chín, cuốn sách còn chưa được khởi thảo.

Đối với Kendall cũng vậy, thành công trong quá khứ không đảm bảo cho ông những chiến thắng trong tương lai. Nó được nói đến trong cuốn hồi ký của ông, xuất bản năm 1971, kết thúc bằng việc ông nhận giải Nobel năm 1950.⁵¹ Ngay sau khi được trao giải, ông bị buộc phải rời khỏi Mayo Clinic vì quy định nghiêm ngặt về việc

nhân viên nên nghỉ hưu ở tuổi sáu mươi lăm. Ông chuyển đến Princeton, New Jersey, nơi ông tập trung tìm kiếm một loại hormone tuyến thượng thận khác, một loại được cho là giống như vitamin C. Ông đã dành hai mươi năm để tìm kiếm nó, nhưng nó đã không tồn tại. Thành công – ngay cả ở mức độ cao nhất, khám phá một trong những loại thuốc quan trọng nhất thế giới và sau đó được trao giải Nobel – về cơ bản cũng chỉ như cơn gió thoảng qua.

*

Ngoài việc là một trong những loại thuốc quan trọng nhất thế giới, việc phát hiện ra cortisol cũng mở ra những hiểu biết nền tảng phân tử về cách tâm trí và cơ thể của chúng ta kết nối. 350 năm sau khi Descartes đưa ra giả thuyết về sự tách biệt giữa tâm trí và cơ thể, cortisol đã mang chúng lại với nhau, cho thấy một trải nghiệm tinh thần – stress – dẫn đến hệ quả sinh lý như thế nào. Tìm hiểu được ý nghĩa đầy đủ của mối liên hệ giữa trạng thái tinh thần và hệ miễn dịch này là một chủ đề đặc biệt hấp dẫn nhưng những bàn luận quanh nó vẫn đang diễn ra một cách sôi nổi.

Hiểu biết hiện đại về stress của chúng ta bắt đầu vào năm 1936, khi Hans Selye, sinh năm 1907 tại Vienna và sau đó làm việc tại Đại học McGill ở Montreal, phát hiện ra rằng chuột tiếp xúc với các loại tình huống có hại khác nhau – phẫu thuật, thuốc hay nhiệt độ lạnh – cho thấy phản ứng sinh lý tương tự, độc lập với bản chất chính xác của tình huống.⁵² Lúc đầu, công việc của ông ít được chú ý nhưng ông đã sớm nổi tiếng và được đề cử giải Nobel nhiều lần.⁵³ Khi ông qua đời năm 1982, ở tuổi bảy mươi lăm, ông đã xuất bản 1.600 bài báo và ba mươi ba cuốn sách về stress.⁵⁴ Selye coi stress là “phản ứng không đặc hiệu của cơ thể với bất kỳ nhu cầu nào”.⁵⁵ Hay như ông đã viết trong một trong những cuốn sách bán chạy nhất của mình: “Người lính chịu đựng vết thương trong trận chiến, người mẹ lo lắng về người con trai đi đánh trận của mình, con bạc theo dõi các cuộc đua – dù thắng hay thua – con ngựa và tay đua mà anh ta đặt cược: tất cả đều bị stress.”⁵⁶

Khi Selye được hỏi liệu ông có nghĩ rằng cuộc sống hiện đại ngày càng trở nên quá stress không, ông trả lời: “Mọi người thường hỏi tôi câu hỏi đó, khi họ so sánh cuộc sống của chúng ta với người thượng cổ... Họ quên rằng người thượng cổ cũng lo lắng về việc bị gấu ăn thịt khi anh ta ngủ, hoặc lo sẽ bị chết vì đói, những điều mà ít người trong chúng ta ngày nay lo lắng... Không phải là ngày nay mọi người phải chịu nhiều stress hơn. Nó chỉ là những suy

ngihtử quan củahọ.”⁵⁷ Và Selye thường nhấnmạnh rằng stress không chỉ toàn là điều không tốt; theo ông, đó cũng là gíavị củacộc sống.⁵⁸

Như chúng ta đã thấy, stress – cho dù là khi làm bài kiểm tra, các vấn đề về mối quan hệ hay vận động quá sức – khiến tuyến thượng thận, nằm trên thận củachúng ta, giải phóng ra các hormone trong đó có cortisol.⁵⁹ Chức năng củacortisol là để chuẩn bị cơ thể cho những thay đổi trong hoạt động, và nồng độ cortisol trong máu củamột người không chỉ thay đổi khi bị stress; chúng còn thay đổi theo thời gian trong ngày. Mức cortisol cao nhất vào buổi sáng, vào khoảng 7 đến 8 giờ sáng và thấp nhất vào ban đêm. Việc tăng cortisol vào buổi sáng giúp cơ thể chuẩn bị cho sự thay đổi hoạt động khi thức dậy.⁶⁰ Tuy nhiên, nồng độ cortisol thay đổi đáng kể hơn khi bị stress, và do đó chúng làm suy giảm hệ miễn dịch củachúng ta. Cortisol thực hiện điều này bằng cách giảm hiệu quả củacác tế bào miễn dịch trong các quá trình như truy diệt mầm bệnh, sản xuất cytokine hay tiêu diệt tế bào bị bệnh. Điều này có thể tốt trong một thời gian ngắn, nhưng nếu stress kéo dài, hệ miễn dịch củachúng ta có thể bị suy yếu.

Có bằng chứng cho thấy những người bị stress trong thời gian dài bị nhiễm virus nặng hơn, mất nhiều thời gian hơn để chữa lành vết thương và phản ứng kém với việc tiêm phòng.⁶¹ Tất cả các loại stress đều liên quan đến sự suy giảm đáp ứng miễn dịch, từ kiệt sức do công việc đến vấn đề thất nghiệp. Ngay cả những thảm họa tự nhiên như bão cũng có thể làm thay đổi trạng thái hệ miễn dịch củachúng ta.⁶²

Hơn một trăm nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận rằng stress có thể góp phần gây ra vấn đề thể trạng kém, điều này khiến nhiều người cho rằng lối sống siêu tốc ngày nay có thể làm tăng nguy cơ tất cả các loại bệnh tật, từ bệnh tự miễn đến ung thư.⁶³ Tuy nhiên, chủ đề này vẫn còn gây tranh cãi, bởi vì có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến khả năng chống lại bệnh tật củachúng ta nên khó có thể đánh giá ảnh hưởng củabất cứ yếu tố riêng lẻ nào.

Để tìm hiểu mối quan hệ giữa stress và sức khỏe mà không vướng phải sự rắc rối từ những người bị stress thường ít tập thể dục, ngủ kém, uống rượu hay hút thuốc, một số nhà nghiên cứu đã xem xét những chú chuột – những đối tượng dễ kiểm soát biến số hơn.⁶⁴ Chuột có thể bị stress khi đặt chúng vào một đường ống, trong đó chúng có thể tự do chạy lên xuống, nhưng không thể quay đầu lại. Kiểu giới hạn này, được áp dụng qua đêm thời điểm mà chuột hoạt động mạnh nhất, gây ra những thay đổi mạnh mẽ cho hệ

miễn dịch. Khi được tiếp nhận tác nhân gây cúm, sự chậm trễ trong đáp ứng miễn dịch được ghi nhận ở những con chuột bị stress. Số lượng tế bào miễn dịch di chuyển vào phổi bị nhiễm bệnh thấp hơn và nồng độ cytokine thấp hơn.⁶⁵ Nếu những con chuột bị stress được cho dùng một loại thuốc ngăn chặn tác dụng của cortisol trước đó, hệ miễn dịch của chúng sẽ phản ứng bình thường. Đây là bằng chứng mạnh mẽ cho thấy stress và miễn dịch có mối liên kết trực tiếp thông qua nồng độ cortisol. Tương tự, chuột bị stress do mùi động vật ăn thịt hay bơi trong nước lạnh bị suy yếu về khả năng kiểm soát nhiễm nấm candida.⁶⁶

Ở người, những người cao tuổi bị stress do phải chăm sóc người bạn đời bị chứng mất trí có sự giảm đáp ứng với vaccine cúm.⁶⁷ Cũng có bằng chứng cho thấy, stress có thể ảnh hưởng đến phản ứng của chúng ta với virus HIV. Hệ miễn dịch của chúng ta có thể kiểm soát virus trước khi AIDS phát triển, nhưng khoảng thời gian kiểm soát này là khác nhau giữa mỗi người. Trong một nghiên cứu kéo dài năm năm rưỡi, người ta thấy rằng xác suất nam giới nhiễm HIV phát triển thành AIDS tăng cao hơn hai đến ba lần khi họ bị stress hơn mức trung bình hay được tiếp nhận ít sự hỗ trợ xã hội hơn.⁶⁸ Một nghiên cứu khác trên những người đồng tính nam đã kết luận rằng AIDS tiến triển nhanh hơn ở những người đàn ông giấu kín thiên hướng tình dục của mình, mặc dù lý do cho điều này chưa được xác lập rõ ràng.⁶⁹

Rất nhiều nghiên cứu khác nữa chỉ ra rằng, những người bị stress dễ làm cho virus HSV tái hoạt động.⁷⁰ Tóm lại, những ảnh hưởng xấu của stress lên sức khỏe có lẽ là sợi dây rõ nét nhất kết nối giữa lối sống và hệ miễn dịch.

Ngoài stress, các trạng thái tâm thức khác cũng có thể ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của chúng ta, mặc dù bằng chứng về chúng kém mạnh mẽ hơn.⁷¹ Chẳng hạn, người chơi bóng bầu dục có sự tăng nồng độ của cytokine trong máu khi cảm thấy tức giận hoặc hung hăng ngay trước trận đấu.⁷² Điều này phù hợp với quan điểm cho rằng bởi vì sự gây hấn thường đi trước bạo lực, một hệ miễn dịch tăng cường sẽ có lợi để đối phó với mầm bệnh xâm nhập vào vết thương. Những điều vui vẻ cũng có thể giúp tăng cường hệ miễn dịch. Những người mắc bệnh tiểu đường khi xem phim hài với nhân viên bệnh viện đã cho thấy sự tăng cường hoạt động của những gen liên quan đến hệ miễn dịch.⁷³ Điều này có thể là do tiếng cười đơn thuần, hay có thể là do tác động mang tính xã hội của tiếng cười.⁷⁴ Nói chung, ảnh hưởng của tiếng cười lên cơ thể chúng ta còn được ít biết đến.

Trong khi nhiều cảm xúc có thể tác động đến hệ miễn dịch, chỉ có ảnh hưởng của stress là được chấp nhận rộng rãi, điều này đặt ra câu hỏi liệu việc luyện tập có thể làm giảm stress hay không – từ sách tô màu dành cho người lớn đến phân tâm học – liệu có thể trực tiếp tăng khả năng phòng vệ miễn dịch của chúng ta. Có một số cách nhất định để thư giãn, nhưng hai ví dụ dưới đây đã được nghiên cứu về tác dụng của chúng đối với hệ miễn dịch là Thái cực quyền và chánh niệm.

Những người thực hành Thái cực quyền, trường phái được phát triển như một môn võ thuật ở Trung Quốc, hay các bài tập liên quan như khí công, thực hiện một vũ đạo thiền định với các chuyển động chậm. Có bằng chứng rõ ràng rằng Thái cực quyền có thể giúp cải thiện cơn đau và khả năng vận động thể chất đối với các bệnh nhân viêm khớp cao tuổi.⁷⁵ Tuy nhiên, liệu có hay không tác động của bộ môn này đến hệ miễn dịch vẫn còn là chủ đề gây tranh cãi. Trong một nghiên cứu, một lớp học Thái cực quyền kéo dài một giờ được thực hiện ba lần một tuần đã giúp người cao tuổi đáp ứng tốt hơn với vaccine virus cúm.⁷⁶ Đây là một kết quả thú vị nhưng loại nghiên cứu này thường khó kết luận so với những ấn tượng đầu tiên mang lại. Một vấn đề của các nghiên cứu như thế này là thường chỉ liên quan đến số lượng người nhỏ. Trong nghiên cứu cụ thể này, chỉ có năm mươi người được thử nghiệm – hai mươi bảy người tham gia các lớp Thái cực quyền được so sánh với hai mươi ba người không tham gia. Các nghiên cứu khác kiểm tra mối liên hệ giữa thực hành Thái cực quyền và sức khỏe với số lượng người nhỏ tương tự.⁷⁷ Đây giống như việc một số người nhất định tham gia vào giai đoạn đầu của thử nghiệm lâm sàng cho một loại dược phẩm mới, chỉ đơn thuần là kiểm tra sự an toàn chứ chưa phải là kiểm tra hiệu quả điều trị của thuốc. Để một loại thuốc mới được phê duyệt, nó thường phải được thử nghiệm trên hàng ngàn người, trong sự đối sánh với các liệu pháp khác.

Một vấn đề thứ hai là sai lệch. Trong khoảng một nửa các thử nghiệm đánh giá tác động của Thái cực quyền đối với khả năng phòng vệ miễn dịch, không rõ liệu những người tham gia lớp học Thái cực quyền so với người không tham gia có được chọn ngẫu nhiên hay không.⁷⁸ Nếu những người tham gia lớp học đã được làm như vậy trước khi nghiên cứu bắt đầu và đơn thuần được chọn như một nhóm thực hành Thái cực quyền thì sau đó rất khó có thể phân định tác dụng được ghi nhận là do bản thân những lớp học đó hay các đặc tính chung khác trên những người lựa chọn Thái cực quyền. Nói một cách tinh vi hơn, nhóm chứng – những đối tượng không tham gia lớp học – nên được tham gia

một hoạt động khác để phản ánh các lợi ích khác có thể có từ một lớp Thái cực quyền mà không liên quan đến chính nó, chẳng hạn như là thời gian tương tác với một nhóm xã hội.⁷⁹

Vấn đề thứ ba – có lẽ là khó giải quyết nhất – là cách những người nghiên cứu đo lường kết quả. Trong nghiên cứu được đề cập, thử nghiệm tác dụng của Thái cực quyền đối với người cao tuổi, thứ thực sự được đo là lượng kháng thể có trong máu của một người sau khi họ được tiêm vaccine cúm. Mặc dù điều này có thể hướng đến việc Thái cực quyền có ảnh hưởng đến hệ miễn dịch, nhưng chúng ta không biết, Chẳng hạn, liệu một mức tăng nhất định của kháng thể có đủ để tác động lên sức khỏe của một người khi bị nhiễm cúm hay không. Đây là vấn đề khó giải quyết là vì không dễ thiết kế một thử nghiệm phù hợp về mặt đạo đức để kiểm tra phản ứng của chúng ta với một căn bệnh thực sự, bởi vì sau đó bệnh cần phải được đưa vào một cách có chủ ý.

Nhìn chung, một nghiên cứu tổng quan trên mười sáu thử nghiệm lâm sàng đã kết luận rằng: “Do những thiếu sót về phương pháp trong các nghiên cứu hiện tại, các thử nghiệm ngẫu nhiên với quy mô lớn bao gồm cả nhóm đối chứng giả được cần được thực hiện để có kết luận chính xác hơn.”⁸⁰ Một phân tích khác sử dụng dữ liệu của ba mươi tư thử nghiệm về tác dụng của Thái cực quyền, khí công, thiền và yoga đã đi đến một kết luận tương tự: rằng những thực hành này có thể có tác động tích cực đến một số dấu hiệu của hệ miễn dịch, nhưng chưa đủ cơ sở để xác định liệu khả năng miễn dịch có được cải thiện trong việc chống lại nguy cơ nhiễm trùng hay không.⁸¹ Cả Viện Y tế Quốc gia ở Mỹ và Dịch vụ Y tế Quốc gia ở Anh đều khuyên rằng Thái cực quyền có thể có nhiều lợi ích sức khỏe khác nhau.⁸²

Đó là tất cả những gì chúng ta thực sự biết về rất nhiều thứ. Khi lũ trẻ nhà tôi muốn vợ chồng tôi mua cho chúng một tấm bạt nhún tại nhà, chúng tìm đủ chứng cứ để chứng minh rằng việc nhảy trên thảm lò xo có lợi rất lớn cho sức khỏe – và tuyên bố rằng đó là điều đã được NASA chứng minh. Ấn tượng bởi sự tham gia của NASA, tôi đã tìm hiểu về điều đó. Hóa ra, nghiên cứu đang nói đến không phải là một nỗ lực nghiêm ngặt như đã thực hiện để đưa con người lên mặt trăng mà nó chỉ được thực hiện trên đối tượng là tám sinh viên.⁸³ Không chỉ có rất ít người tham gia nghiên cứu đó, không ai trong số đó là phụ nữ nhưng cả tám sinh viên đều cùng đi một mẫu giày Nike. Kết quả sẽ khác nếu họ đi loại giày khác, hay không đi giày? Không có nghiên cứu riêng lẻ nào là mang tính kết luận; điều quan trọng là các nghiên cứu được lặp lại bởi các nhà khoa học khác và kết quả được lặp lại thành công nếu

chúng ta tin tưởng chúng để loại trừ khả năng các chi tiết của một thí nghiệm ảnh hưởng đến kết quả. Chúng tôi đã chỉ ra cho lũ trẻ rằng cũng có những rủi ro về mặt an toàn với tấm bạt nhún để cân bằng lại những lợi ích được đề cập đến trước đó.⁸⁴

Sau cùng, đó vẫn là bạn (hay cha mẹ của bạn) đưa ra quyết định về việc có mua tấm bạt nhún hay không. Và trong trường hợp một số thứ được cho là mang lại lợi ích cho sức khỏe – chẳng hạn như tấm bạt nhún – thì đúng là nên để bạn tự quyết định. Nhưng chúng ta không muốn tự quyết định về các loại dược phẩm; chúng ta muốn các thử nghiệm lâm sàng được thực hiện nghiêm ngặt để thông báo cho chúng ta biết rằng chúng có hoạt động hay không và khi nào. Các kiểu tập luyện như Thái cực quyền rơi vào trạng thái đầu đó ở giữa.

Điều làm nên sự khác biệt giữa Thái cực quyền và việc nhảy trên tấm bạt nhún là nó không chỉ cung cấp một phương pháp tập thể dục mà còn là một câu chuyện về sức khỏe. Có một câu chuyện về các phong trào Thái cực quyền; các học viên nói về năng lượng dịch chuyển quanh cơ thể để cân bằng khí của con người. Sức mạnh của câu chuyện thường là một phần của phương pháp trị liệu. Đó là lý do tại sao việc gọi tên một tình trạng lại quan trọng và tại sao cách chữa bệnh của bác sĩ, mô tả về bệnh và cách họ dự định đối phó với nó có thể có tác động lớn đến cách bệnh nhân phản ứng. Sức mạnh này của Thái cực quyền – sức mạnh của câu chuyện – rất khó để định lượng.

Lấy một ví dụ khác, gần đây đã có sự quan tâm lớn trong việc sử dụng thiền chánh niệm, một hình thức thiền phi tôn giáo, để cải thiện sức khỏe. Được phát triển vào năm 1979 bởi Jon Kabat-Zinn – con trai của một nhà miễn dịch học⁸⁵ – tại Đại học Y Massachusetts, chánh niệm sử dụng các kỹ thuật tập trung chú ý để thúc đẩy nhận thức từng khoảnh khắc. Như Ruby Wax, diễn viên hài, nhà văn và nhà thực hành chánh niệm, nói rằng: “chánh niệm là một cách để rèn luyện khả năng chú ý của bạn: khi bạn có thể tập trung vào điều gì đó, những suy nghĩ phê phán sẽ dịu xuống.”⁸⁶

Một phân tích tổng quan của bốn mươi bảy thử nghiệm đánh giá tổng cộng 3.515 người tham gia đã kết luận rằng chánh niệm thực sự có thể tránh được các tác động tiêu cực của stress, lo lắng, trầm cảm và đau đớn. Hiệu quả tuy nhỏ nhưng giá trị tương tự như những gì thường đạt được khi dùng thuốc chống trầm cảm.⁸⁷ Trong một thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp chánh niệm với thuốc chống trầm cảm, cả hai đều cải thiện sức khỏe của bệnh

nhân trầm cảm tái phát ở mức độ tương đương.⁸⁸

Bên cạnh việc giúp mọi người đối phó với trầm cảm hoặc lo lắng, chánh niệm được thực hành rộng rãi như một cách để đối phó với stress hằng ngày. Đối với những người nồng nhiệt, chánh niệm là liều thuốc lý tưởng cho rắc rối hàng đầu của thời đại chúng ta: mất tập trung.⁸⁹

Có thể giả định rằng, như Thái cực quyền, giảm stress bằng cách thực hành chánh niệm có thể làm giảm mức cortisol của một người qua đó tăng cường hệ miễn dịch. Vào năm 2016, một phân tích gồm hai mươi thử nghiệm với tổng số 1.602 người tham gia đã thử nghiệm chính ý tưởng này.⁹⁰

Người ta thấy rằng chánh niệm thực tế có thể làm giảm một số dấu hiệu viêm và tăng số lượng tế bào T nhất định ở những người được chẩn đoán nhiễm HIV, nhưng các đo lường khác – như nồng độ cytokine hay kháng thể trong máu – có thay đổi trong một số thử nghiệm này và không bị ảnh hưởng ở những thử nghiệm khác. Các tác giả kết luận: “Chúng tôi khuyến cáo nên cẩn trọng với những phóng đại về tác động tích cực của thiền chánh niệm lên hệ miễn dịch cho đến khi những tác động này được nghiên cứu lặp lại và các thử nghiệm bổ sung được tiến hành.”⁹¹ Thực tế là tác động của chánh niệm lên nồng độ cortisol là chưa rõ ràng, các thử nghiệm khác nhau mang lại các kết luận khác nhau.⁹² Dù không thỏa mãn như kỳ vọng, tất cả những gì chúng ta biết là chánh niệm có thể hữu ích.

Một trong những lý do mà chúng ta không biết chắc liệu Thái cực quyền hay chánh niệm có thể tăng cường hệ miễn dịch hay không là vì chi phí tìm hiểu rất cao. Nói chung, một thử nghiệm lâm sàng đủ lớn để có được sự chấp thuận của FDA, khi kết quả là tích cực, thì chi phí tốn khoảng 40 triệu đô-la. Cân nhắc khoản lợi nhuận có thể có sau đó, các công ty dược phẩm hẳn sẽ muốn chi khoản tiền như vậy cho việc phát triển các thuốc mới hơn. Nhưng ai sẽ, nên, hay có thể chi trả để thử nghiệm một sự thực hành không được bảo hộ sáng chế như Thái cực quyền?

Mặc dù tầm quan trọng về mặt y học của cortisol và các dẫn xuất của nó là rõ ràng, vẫn còn nhiều điều cần được tìm hiểu về cách cơ thể, não bộ và hành vi của chúng ta ảnh hưởng lẫn nhau. Rõ ràng, hệ miễn dịch của chúng ta là một lĩnh vực của những tương tác không chỉ giữa cơ thể và các sinh vật khác mà còn giữa cơ thể và tâm trí, cũng như giữa sức khỏe thể chất và tinh thần của chúng ta. Và như chúng ta sẽ thấy trong phần tiếp theo, nó cũng kết nối

chúng ta với chính hệ mặt trời.

Chương 6

Thời gian và không gian

ANH SÁNG BAN NGÀY và bóng tối ban đêm gắn kết cuộc sống của chúng ta với thời gian. Chúng ta dịch chuyển bởi những quay tròn liên tục của Trái đất để hướng một mặt tới sự rực rỡ của mặt trời và mặt còn lại chìm trong màu đen của không gian, nên hầu hết mọi thứ liên quan đến chúng ta đều theo chu kỳ hai mươi bốn giờ, điều chỉnh cuộc sống của chúng ta theo sự dao động có thể dự đoán của môi trường. Trên thực tế, tất cả sự sống trên Trái đất – động vật, thực vật, vi khuẩn và nấm – đều theo cùng một nhịp điệu; một nhịp điệu mà vòng quay của Trái đất đã thiết lập lên các hệ sinh thái từ khoảng 2,5 tỉ năm trước.¹

Các hoạt động của các gen, protein, tế bào và mô của chúng ta không chỉ đơn giản là tăng hay giảm theo nhịp ngày đêm, mà mỗi chu kỳ cụ thể của nó, đưa cơ thể con người lên đỉnh rồi chạm đáy, từ con sóng này trên con sóng khác. Thời điểm sâu nhất của giấc ngủ của chúng ta là khoảng 2 giờ sáng; cơ thể lạnh nhất lúc 4:30 sáng; lúc 8:30 sáng testosterone bài tiết ở mức cao nhất; thời điểm phản ứng của chúng ta nhanh nhạy nhất là 3:30 chiều; và vào lúc 6:30 tối huyết áp của chúng ta đạt đỉnh.² Dường như thời gian tốt nhất cho hoạt động tình dục là 10 giờ tối.³

Nhịp điệu thường nhật của cơ thể ảnh hưởng đến sức khỏe của chúng ta theo mọi hướng. Tai nạn tại nơi làm việc xảy ra thường xuyên hơn vào ban đêm.⁴ Tai nạn xe hơi xảy ra nhiều nhất vào khoảng 3 giờ sáng.⁵ Các sự kiện thảm khốc thực sự, như thảm họa hạt nhân Chernobyl hay sự cố tràn dầu tàu Exxon Valdez, cũng có xu hướng xảy ra vào ban đêm. Có lẽ điều này là do sự tỉnh táo của chúng ta giảm xuống về đêm.⁶ Kết quả cuộc phẫu thuật cũng có thể thay đổi tùy theo thời gian trong ngày. Bệnh nhân có nhiều khả năng gặp vấn đề nếu bắt đầu điều trị (tức là dùng thuốc gây mê) vào buổi chiều – mặc dù những vấn đề như vậy chỉ giới hạn ở

những hiện tượng như nôn hay đau sau khi phẫu thuật tăng nhẹ chứ không phải bất cứ điều gì nghiêm trọng hơn.⁷ Tuy nhiên, khó để có thể chắc chắn về một số nguyên nhân nhất định nào đó đứng đằng sau những quan sát này. Việc có thành công hay không ở những ca phẫu thuật can thiệp có thể bị ảnh hưởng bởi sự căng thẳng hay mệt mỏi của bác sĩ phẫu thuật, việc lên lịch cho các ca phẫu thuật khó vào một thời điểm cụ thể trong ngày, sự thay đổi trong quá trình lành bệnh của bệnh nhân, hay sự tỉnh táo của bác sĩ phẫu thuật lại do nhịp sinh học của cơ thể con người.

Để kiểm chứng xem thời gian trong ngày có ảnh hưởng trực tiếp đến hệ miễn dịch hay không, người ta cần loại bỏ nhiều biến số, và để làm như vậy, nhiều nhà khoa học chuyển sang nghiên cứu động vật. Có bằng chứng đáng kể rằng đáp ứng miễn dịch của chuột đối với nhiễm trùng phụ thuộc vào thời điểm nhiễm trùng trong ngày. Chuột là loài sống về đêm. Đáp ứng miễn dịch được kích hoạt mạnh hơn ở những con chuột được tiêm một liều vi khuẩn salmonella vào lúc 10 giờ sáng, thời điểm ban đầu của giai đoạn nghỉ ngơi và đáp ứng miễn dịch kém hơn nếu động vật bị nhiễm bệnh vào lúc 10 giờ tối, khi chúng đang hoạt động mạnh.⁸ Trong một thí nghiệm khác, những con chuột cũng phản ứng mạnh nhất khi bị lây nhiễm bệnh viêm phổi bởi vi khuẩn vào buổi sáng.⁹ Hệ miễn dịch của chuột, hay ít nhất là khả năng phản ứng chống lại các loại vi khuẩn đặc biệt này, mạnh hơn vào ban ngày, khi chúng nghỉ ngơi. Và nói chung, điều tương tự cũng đúng với hệ miễn dịch của chúng ta khi nó thường mạnh hơn trong thời gian nghỉ ngơi tự nhiên, vào ban đêm.

Một lý do cho điều này là, như chúng ta đã thấy trong chương trước, hormone cortisol ức chế miễn dịch được giữ ở mức thấp trong đêm. Một điều nữa là nhiều loại tế bào miễn dịch chảy qua dòng máu với số lượng lớn vào ban đêm. Tuy nhiên, đối với một số loại tế bào miễn dịch, điều hoàn toàn trái ngược lại là đúng – như một số loại tế bào T xuất hiện nhiều trong máu vào khoảng thời gian ban ngày¹⁰ – vì vậy, ý tưởng cho rằng hệ miễn dịch tốt hơn hoặc xấu hơn vào ngày hay đêm là quá đơn giản. Mặc dù dè dặt hơn, nhưng sẽ chính xác hơn khi nói rằng hệ miễn dịch của chúng ta ở trạng thái khác nhau tùy thuộc vào trạng thái ngày hay đêm.

Có thể hệ miễn dịch của chúng ta đã phát triển theo cách này để đối phó với sự tấn công của mầm bệnh vào những giờ khác nhau. Chẳng hạn, nhiều loài muỗi gây bệnh hoạt động mạnh hơn vào ban đêm, vì vậy có thể có lợi cho cơ thể khi hệ miễn dịch của chúng ta điều chỉnh để xử lý ký sinh trùng sốt rét và các mầm

bệnh khác do muỗi mang đến, vào ban đêm. Một điều phức tạp với ý tưởng này là một số loài muỗi hoạt động vào ban ngày, ví dụ như loại truyền bệnh sốt xuất huyết và virus Zika, và một số loài muỗi truyền bệnh sốt rét ở châu Á cũng đốt vào ban ngày hay lúc chập choạng tối. Ý tưởng cho rằng hệ miễn dịch của chúng ta thay đổi trạng thái để chống lại các loại mầm bệnh khác nhau vào ban ngày và ban đêm rất khó để kiểm tra trực tiếp.¹¹ Thậm chí có thể thay vì giúp chúng ta, đồng hồ cơ thể có thể chống lại chúng ta. Ký sinh trùng theo vết côn trùng cắn dịch chuyển từ cơ thể này sang cơ thể khác có thể sử dụng sự thay đổi vào ban đêm trong cơ thể như một dấu hiệu để tập trung trên da, sẵn sàng cho sự xuất hiện của côn trùng.¹² Một loại ký sinh trùng chim được tìm thấy trong gà tây được phát hiện có sự thay đổi vị trí của nó trong động vật để sẵn sàng cho côn trùng mang đi.¹³

Một lý do khác có thể khiến hệ miễn dịch của chúng ta hoạt động khác nhau giữa ban ngày và ban đêm, như một nhà khoa học nói, đơn giản là “nó không có lựa chọn nào”.¹⁴ “Chức năng của giấc ngủ,” nhà nghiên cứu Till Roenneberg nói, “là điều kiện phù hợp để chúng ta tỉnh thức.”¹⁵ Từ quan điểm này, hệ miễn dịch của chúng ta có thể không tiến hóa để phản ứng khác nhau theo nhịp ngày và đêm vì bất kỳ lợi ích cụ thể nào, mà chính tác dụng phụ của chu kỳ hai mươi bốn giờ của cơ thể đã phát triển để tối ưu hóa việc sử dụng năng lượng của cơ thể. Có khoảng 10–15% trong tổng số gen của chúng ta thay đổi hoạt động của chúng theo nhịp ngày và đêm, chủ yếu để điều chỉnh quá trình trao đổi chất của cơ thể, và do đó, tất cả các quá trình của cơ thể đều bị ảnh hưởng, bao gồm cả hệ miễn dịch.

Cho dù những thay đổi này có tiến hóa để mang lại lợi ích cho hệ miễn dịch hay không, chúng cũng để lại nhiều hậu quả. Các triệu chứng hen suyễn, do viêm phổi ngoài ý muốn, thường gặp hơn vào ban đêm, và các trường hợp tử vong đột ngột do hen suyễn thường xảy ra vào khoảng 4 giờ sáng.¹⁶ Gout, một loại viêm khớp do đáp ứng miễn dịch không mong muốn gây ra, do sự tích tụ của các tinh thể axit uric ở khớp hay gân, cũng trở nên tồi tệ hơn vào ban đêm.¹⁷ Trái lại, bệnh nhân bị viêm khớp dạng thấp có xu hướng bị các triệu chứng tồi tệ hơn – ví dụ như khớp cứng hơn – vào buổi sáng. Điều này liên quan tới việc các cytokine kích thích hệ miễn dịch tích tụ suốt đêm trong khi hormone gây ức chế là cortisol lại thấp.¹⁸ Bệnh tương tự như ít liên quan trực tiếp đến hệ miễn dịch của chúng ta cũng bị ảnh hưởng: do những nguyên nhân không rõ ràng, chứng đau nửa đầu thường lên đến đỉnh điểm vào ban ngày, phổ biến nhất là vào buổi sáng trong khi cơn đau răng đạt đỉnh vào khoảng 9 giờ tối.¹⁹ Đột quỵ xảy ra trong

khoảng từ 9 đến 11 giờ sáng và các cơn động kinh do chấn động thần kinh thùy thái dương xảy ra thường xuyên hơn trong khoảng từ 3 đến 7 giờ tối.²⁰ Tóm lại, rất nhiều triệu chứng bệnh lý biểu hiện theo nhịp thời gian ngày hay đêm nhưng không theo quy tắc đơn thuần nào; mỗi bệnh lý bị ảnh hưởng theo cách khác nhau.

Chu kỳ hai mươi bốn giờ của cơ thể là một khía cạnh không thể thiếu và có ảnh hưởng đến sinh lý của chúng ta đến mức nếu chu kỳ này bị gián đoạn nó có thể gây hại. Hiện tượng mệt mỏi sau chuyến bay xa (jet lag), như mọi người đều biết, còn tệ hơn cả sự mệt mỏi. Nó xảy ra do cơ thể phải điều chỉnh một lịch trình mới của chu kỳ ánh sáng và bóng tối, hoạt động và nghỉ ngơi. Jet lag lặp đi lặp lại đã được mô phỏng trên chuột – bằng cách kiểm soát nhân tạo số giờ “ánh sáng ban ngày” được đẩy nhanh tám tiếng mỗi ngày liên tục trong mười ngày – và hậu quả là sức khỏe của chúng bị ảnh hưởng; các khối u phát triển nhanh hơn ở những con chuột bị jet lag và khả năng sống sót khi bị ung thư giảm.²¹ Ở chúng ta, làm việc ca đêm dài có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư vú.²² Nhưng mối quan hệ này không dẫn đến các quy định hay hướng dẫn cụ thể, bởi vì có một vấn đề vẫn còn đang gây tranh cãi: nguy cơ ung thư vú tăng lên chỉ rõ ràng đối với những người làm ca đêm trong ba mươi năm trở lên, và các yếu tố khác, như ít tập thể dục, cũng có thể là nguyên nhân cho sự gia tăng tỉ lệ mắc ung thư này.²³

Để mô phỏng tác động của việc làm ca đêm đối với những người trong tình trạng bị kiểm soát nhiều hơn, các tình nguyện viên đã sống sáu ngày trong phòng thí nghiệm với điều kiện: thói quen ngủ bình thường của họ bị chậm lại mười giờ.²⁴ Điều này đã thay đổi một số khía cạnh miễn dịch của tình nguyện viên nhưng ổn định ở các khía cạnh còn lại. Thời gian cao điểm các tế bào miễn dịch tiết ra các cytokine đã thay đổi, nhưng các loại tế bào miễn dịch đặc biệt vẫn còn nhiều trong máu vào ban đêm. Một lý do cho những hậu quả phức tạp như vậy là vì không chỉ có một hệ thống thời gian trong cơ thể con người. Có nhiều đồng hồ chạy cùng một lúc. Đối với hầu hết các phần chúng được đồng bộ hóa, nhưng mỗi phần có cơ chế độc lập và có thể vận hành theo một nhịp điệu riêng.

Đồng hồ chính của cơ thể, hoạt động như nhạc trưởng của dàn nhạc, được tạo thành từ khoảng 20.000 tế bào thần kinh nằm ở vùng dưới đồi ở nền sọ não. Hệ thống này lấy tín hiệu trực tiếp từ mắt của chúng ta. Hàng triệu tế bào nhạy sáng ở phía sau mắt, được gọi là hình que và hình nón, thu nhận hình ảnh của thế giới

bên ngoài, cung cấp khả năng quan sát cho chúng ta, nhưng đồng hồ chính của cơ thể ở vùng dưới đồi được hướng sang một thứ khác. Năm 1991, một thí nghiệm gợi ý rằng đôi mắt có thể chuyển thông tin đến não về thế giới bên ngoài vượt lên cả những gì nó hiện diện. Người ta đã phát hiện ra rằng những con chuột với tế bào hình que và hình nón không hoạt động đúng chức năng – về cơ bản là chúng bị mù – vẫn có thể điều chỉnh đồng hồ cơ thể theo chu kỳ của ánh sáng và bóng tối.²⁵ Russell Foster, người đã phát hiện ra điều này, sau đó tại Đại học Hoàng gia London, đề xuất rằng điều này có nghĩa là phải có một loại tế bào khác trong mắt, khác với loại hình que và hình nón, mục đích của chúng không phải là giúp hình ảnh hóa thế giới mà là các tế bào cảm quang chuyên chỉ để phát hiện là có bao nhiêu ánh sáng – độ sáng – với mục đích điều khiển đồng hồ cơ thể.

Giới khoa học đã phản ứng với ý tưởng của ông theo cách như: “Hãy nhìn xem, chúng ta đã nghiên cứu về mắt cả 150 năm qua, ông ta có thực sự nghiêm túc khi nói với chúng ta rằng chúng ta đã bỏ lỡ điều to lớn này không?”²⁶ Các hồ sơ xin tài trợ của Foster để thử nghiệm ý tưởng này bị từ chối. Có lần nọ, một khán giả tại một trong những cuộc nói chuyện của ông đã hét lên “Nhảm nhí” trước khi đi ra ngoài. Nhưng Foster đã tìm thấy niềm an ủi trong tấm gương của Thomas Henry Huxley – người đã chấp cả giới khoa học trong suốt giữa thế kỷ 19 để đấu tranh cho ý tưởng của người bạn ông ta, Charles Darwin. Cuối cùng, các chứng cứ cũng đủ tích lũy theo hướng có lợi cho Foster, giống như với Huxley trước ông, và mọi người đã chấp nhận ý tưởng dị giáo của ông rằng một số lượng nhỏ tế bào ở phía sau mắt không ở đó để tạo dựng hình ảnh, mà thay vào đó là để đáp ứng với độ sáng của môi trường – thông tin mà bộ não sử dụng như một máy đếm nhịp hai mươi tư giờ.²⁷

(Lần đầu tiên tôi gặp Foster sau khi ý tưởng của ông được chứng minh là đúng, là vào năm 1999, khi tôi có nhiệm vụ phải thành lập phòng thí nghiệm mới của riêng mình, cách phòng thí nghiệm của ông hai tầng lầu ở trường Imperial College London. Lời khuyên của ông là hãy xin tài trợ nhiều nhất có thể cho các dự án nghiên cứu, và một số cần xin gấp. Bạn không bao giờ biết điều gì sẽ được chấp thuận, ông nói với tôi. Foster thường nói rằng ý tưởng của ông được chứng minh sau cùng “củng cố một điều rằng bạn phải tiếp tục húc đầu vào đá cho đến khi được chấp nhận”).²⁸

Như Foster đã phát hiện, đồng hồ ở vùng dưới đồi lấy tín hiệu từ các tế bào đặc biệt trong mắt, nhưng nó không tự điều khiển nhịp điệu cơ thể. Trong khi đồng hồ vùng dưới đồi hoạt động như một

nhạc trưởng, điều hòa tiết tấu, những người chơi – tất cả các tế bào và mô còn lại của cơ thể chúng ta – hoàn toàn có khả năng giữ thời gian của riêng mình, do các gen và protein của chính chúng tăng lên và giảm đi. Ngay cả các tế bào hồng cầu, không có nhân hay gen của riêng chúng, cũng bị dao động trong nhiều ngày dù không có bất kỳ tín hiệu bên ngoài nào tác động đến.²⁹ Vấn đề đối với người làm ca đêm là khi họ thay đổi thời gian hoạt động, tiêu hóa và ngủ, ảnh hưởng đến đồng hồ đang chạy trong các mô và cơ quan khác nhau, đồng hồ chủ trong não tiếp tục theo dõi ánh sáng và bóng tối của ngày và đêm: nhạc trưởng trở thành cá thể không còn đồng bộ với dàn nhạc. Chúng ta có thể phục hồi sau jet lag khi tất cả các đồng hồ cơ thể chuyển sang sử dụng chu kỳ hai mươi bốn giờ mới, nhưng không có cách đơn giản nào để cơ thể làm quen với làm việc ca đêm vì các đồng hồ chạy trong một số mô và các cơ quan sẽ luôn không đồng bộ với đồng hồ vùng dưới đồi.

Hậu quả của việc phá vỡ đồng hồ sinh học đặc biệt rõ ràng khi được phóng đại bởi các điều kiện khắc nghiệt của không gian. Khi Trạm Vũ trụ Quốc tế ISS quay xung quanh Trái đất với tốc độ khoảng 17.000 dặm một giờ, các phi hành gia luôn thấy ánh sáng mặt trời trong bốn mươi lăm phút, sau đó là bóng tối suốt bốn mươi lăm phút; suốt thời gian tương đương mười sáu ngày trên Trái đất. Một cuộc khảo sát trên sáu mươi tư phi hành gia trong các nhiệm vụ tàu con thoi và hai mươi một phi hành gia trên ISS, cho thấy phần lớn trong số họ phải uống thuốc để ngủ được.³⁰ Máu lấy từ các phi hành gia của trạm vũ trụ một số lần trong khoảng thời gian sáu tháng, và đánh giá bằng nhiều phương pháp cho thấy, hệ miễn dịch của họ đã bị xáo trộn.³¹ Nhiều loại tế bào miễn dịch được phân phối lại trong cơ thể, ngưỡng kích hoạt đã thay đổi và tế bào T trở nên kém đáp ứng hơn.³²

Theo những gì chúng ta biết đến thời điểm này, không ai bị ung thư hay mắc bệnh tự miễn trong vũ trụ.³³ NASA có quy định riêng rằng các phi hành gia không nên có nguy cơ mắc bệnh ung thư tăng hơn 3% do công việc suốt cuộc đời của họ.³⁴ Mặc dù trái ngược với niềm tin thông thường, các phi hành gia vẫn gặp phải các vấn đề y tế trong không gian.³⁵ Những xu hướng này không phải do nhiễm trùng; kể từ những nhiệm vụ đầu tiên cho đến nay, các biện pháp phòng ngừa đã được thực hiện để ngăn chặn những sự cố như vậy. (Ba ngày trước khi Apollo 13 được phóng vào ngày 11 tháng 4 năm 1970, phi công chỉ huy mô-đun Ken Mattingly đã được thay thế bởi phi công dự phòng John Swigert, vì người ta phát hiện ông đã tiếp xúc với virus sởi tương tự loại mà một phi hành gia Apollo khác, Charlie Duke, đã nhiễm. Mattingly đã may mắn: ông đã tránh được nhiệm vụ nổi tiếng là phải hủy bỏ việc hạ

cánh trên mặt trăng sau khi một bình oxy phát nổ, nhưng sau đó đã lên mặt trăng trên tàu Apollo 16.) Thay vào đó, hiện tượng tương đối phổ biến là một loại virus tồn tại trong cơ thể của phi hành gia ở dạng ngủ đông bị kích hoạt trở lại – theo cách tương tự như virus thủy đậu có thể được kích hoạt lại sau này để gây ra bệnh zona – có lẽ vì hệ miễn dịch của phi hành gia không còn kiểm soát được nữa. Việc kích hoạt lại tất cả các loại virus (cytomegalovirus, virus Epstein, Barr và virus herpes) đã được ghi nhận ở các phi hành gia trên cả hai nhiệm vụ ngắn và dài.³⁶ Theo như chúng tôi biết, điều này không dẫn việc ai đó gây ra các vấn đề lâm sàng trong không gian – nói cách khác, trong khi virus đã hoạt động và nhân lên, phi hành gia không có triệu chứng bệnh – nhưng quyền riêng tư y tế hay các quy tắc khác về chuyến bay vào vũ trụ có thể ngăn việc tiết lộ vấn đề như vậy ngay cả khi nó đã xảy ra.

Cùng với việc các virus tiềm ẩn được kích hoạt lại, một số thành viên phi hành đoàn của trạm vũ trụ đã bị phát ban da. Ở một trường hợp khi mẫu máu được phân tích, sự xuất hiện của phát ban tương quan với sự thay đổi trong hệ miễn dịch của họ, bao gồm suy giảm chức năng tế bào T và thay đổi mức cytokine trong máu của họ.³⁷ Ở phi hành gia này, đồng thời xuất hiện hiện tượng ngứa mắt và hắt hơi, những biểu hiện của việc bị dị ứng. Điều này gần như chắc chắn được phát triển từ sự gián đoạn của hệ miễn dịch gây ra bởi chuyến bay vào vũ trụ. Phi hành gia không có bất kỳ vấn đề nào trên Trái đất trước đây và các triệu chứng này kết thúc trong vài ngày sau khi phi hành gia trở lại Trái đất. Các triệu chứng đạt đỉnh cùng lúc với những căng thẳng trong nhiệm vụ, như ngay sau chuyến đi bộ ra ngoài không gian, điều này phù hợp với ý tưởng cho rằng căng thẳng có xu hướng làm cho các phản ứng dị ứng trở nên tồi tệ hơn.³⁸

Các dị ứng trong không gian không phải là hiếm. Thuốc kháng histamine, được sử dụng để chống lại các phản ứng này, là loại thuốc được sử dụng nhiều thứ hai trong không gian sau ngủ thuốc.³⁹ Ít nhất một trường hợp hi hữu đã xảy ra là lượng thuốc kháng histamine dự trữ bị hết và trung tâm điều hành ở Trái đất đã phải gửi thêm trong chuyến tàu phóng vào không trung tiếp sau. Vì vậy, đối với những nhiệm vụ không gian dài hạn, những tiềm tàng của phản ứng dị ứng, việc kích hoạt lại các virus tiềm ẩn và có thể là sự phát triển của các bệnh tự miễn hoặc ung thư, luôn là những vấn đề hết sức nghiêm trọng. Brian Crucian, trong vai trò là nhà khoa học hàng đầu của NASA về mọi vấn đề liên quan đến miễn dịch – công việc mơ ước của ông, cho rằng đây có thể là một vấn đề đối với chuyến đi tới sao Hỏa. Nhưng, ông nói,

thật khó để nói nhiều về một vấn đề trong tổng thể nhiều tác động của chuyến bay vào không gian lên cơ thể: ngoài sự thay đổi của hệ miễn dịch, các hiện tượng khác như loãng xương, nhược cơ, các vấn đề về tim mạch, suy giảm thị lực và căng thẳng tâm lý cũng được ghi nhận.⁴⁰

Tóm lại, chúng ta không được sinh ra cho cuộc sống trong không gian. Cơ thể con người đã phát triển để phù hợp với môi trường trên mặt đất. Nó được điều chỉnh theo mức độ cảm nhận trọng lực ở bề mặt Trái đất, chu kỳ hai mươi bốn giờ ngày và đêm, cách chúng ta tương tác xã hội, v.v... Nếu có một kế hoạch thực tế cho con người định cư ở nơi khác trong hệ mặt trời, hệ miễn dịch của chúng ta và nhiều hệ thống sinh học khác cần phải được “đánh lừa” rằng chúng ta chưa rời khỏi nhà.

Tuy nhiên, khi Crucian nói về nghiên cứu của mình, giọng của ông đầy phấn khích vì ngay cả khi những thách thức của chuyến bay vũ trụ dài là khủng khiếp, chúng ta cũng đang học hỏi được nhiều điều về sức khỏe của con người trong quá trình đó.⁴¹ Nghiên cứu các vấn đề sức khỏe do stress, cô lập, giam cầm, thay đổi về dinh dưỡng, vận động, giấc ngủ hay các chu kỳ sáng và tối khác thường – trong vũ trụ hay tại các địa điểm như trạm nghiên cứu Concordia ở Nam Cực, nơi chỉ toàn bóng đêm suốt bốn tháng trong năm và cách nơi có con người gần nhất 600 km – cũng có thể mang lại nhiều lợi ích y học cho tất cả chúng ta. Các phương pháp chữa trị mới thường đến từ các viện nghiên cứu, công ty dược phẩm và trường đại học y khoa, nhưng chúng cũng có thể đến từ lĩnh vực tưởng như không liên quan – từ các dự án khám phá không gian của NASA.

Sự hiểu biết của chúng ta về nhịp điệu cơ thể hằng ngày đã mở ra một cơ hội – hành động với thời gian của liệu pháp. Các triệu chứng của bệnh và hoạt động của hệ miễn dịch thay đổi theo chu kỳ ngày đêm, theo đó các loại thuốc cũng có thể được sử dụng với hiệu quả tốt nhất vào những thời điểm cụ thể trong ngày. Đối với bệnh nhân hen suyễn, thuốc hít steroid được đưa vào mỗi ngày một lần trong khoảng từ 3 đến 5:30 giờ chiều cho hiệu quả tốt hơn so với việc dùng cùng một loại thuốc vào lúc 8 giờ sáng. Kết quả cho thấy nó tương đương với việc dùng thuốc bốn lần một ngày.⁴² Statin, được kê đơn rộng rãi để ngăn ngừa bệnh tim bằng cách giảm cholesterol, thường được dùng vào ban đêm, là khoảng thời gian hầu hết lượng cholesterol được sản xuất (mặc dù điều này thực sự quan trọng như thế nào phụ thuộc vào loại statin cụ thể được kê đơn).⁴³ Việc dùng thuốc đúng giờ có thể quan trọng hơn nhiều so với thực tế hiện nay, vì năm mươi sáu (gồm bảy

thuốc hàng đầu) trong số một trăm thuốc bán chạy nhất ở Mỹ, bao gồm tất cả thuốc trong top 7, nhằm tối ưu sản phẩm của các gen thay đổi hoạt động theo thời gian trong ngày.⁴⁴ Khoảng một nửa số thuốc bán chạy nhất này hoạt động chỉ trong một thời gian ngắn sau khi được đưa vào cơ thể, vì vậy sự tương thích của thời gian chúng được sử dụng với thời điểm chúng đạt hiệu quả cao nhất có thể cải thiện tác dụng của chúng.

Một vấn đề với những người phải uống thuốc trong khoảng thời gian hạn định ngắn là khoảng một nửa số người mắc bệnh lâu năm đã không dùng thuốc theo chỉ định.⁴⁵ Một liệu trình với thời gian phức tạp thường gây khó khăn cho việc duy trì sử dụng thuốc. Một giải pháp được đưa ra là tự động hóa việc đưa thuốc. Trong tương lai gần, các loại miếng dán mềm như gel và có thể co giãn được gắn các vi mạch để có thể đưa thuốc theo chương trình, thậm chí có thể đáp ứng với các tín hiệu từ cơ thể, như nhiệt độ da.⁴⁶

Cho đến nay, tiêm chủng là một lĩnh vực dễ dàng thực hiện đưa thuốc đúng giờ.⁴⁷ Một nghiên cứu cho thấy các đáp ứng miễn dịch mạnh hơn được tạo ra từ vaccine chống viêm gan A hay cúm khi tiêm vào buổi sáng, so với buổi chiều.⁴⁸ Tuy nhiên, trong thử nghiệm nhỏ này, thời gian tiêm vaccine không ngẫu nhiên, do đó, có thể có các yếu tố khác ảnh hưởng: đặc điểm ở những người thích tiêm vaccine vào buổi sáng cũng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch của họ đối với vaccine. Điều kỳ lạ là tiêm vaccine buổi sáng chỉ có lợi cho nam giới; trong khi phụ nữ phản ứng với vaccine như nhau dù được tiêm vào buổi sáng hay buổi chiều. Có thể nhịp điệu của cơ thể tạo ra những hệ quả khác nhau đối với hệ miễn dịch của nam giới so với phụ nữ, nhưng điều này chưa được nghiên cứu một cách trực tiếp.⁴⁹

Nhìn chung, tính hữu ích của việc tiêm phòng vào những thời điểm cụ thể trong ngày vẫn chưa được chấp nhận rộng rãi. Chẳng hạn, một nghiên cứu nhỏ khác đã chỉ ra rằng vaccine viêm gan B có hiệu quả tương đương dù được sử dụng vào buổi sáng hay buổi chiều.⁵⁰ Nói chung, các nghiên cứu nhỏ có thể khiến bất kỳ ý tưởng mới nổi nào trông huyền ảo và hứa hẹn: những nghiên cứu lớn hơn cần được tiến hành kiểm tra xem những thay đổi đơn giản trong thực hành y khoa có thể có lợi ích thực sự hay không.

Trong khi một số nhà khoa học đánh giá xem liệu các loại vaccine hiện nay có hoạt động tốt hay xấu hơn vào các thời điểm khác nhau trong ngày hay không, thì những người khác đang cố gắng tạo ra vaccine, theo thiết kế, tận dụng chu kỳ thường nhật của cơ

thể. Chúng ta đã thấy cách mà vaccine có thể được cải thiện bằng cách sử dụng các chất bổ trợ nhắm vào các thụ thể tế bào miễn dịch cụ thể, chẳng hạn như thụ thể giống toll, để kích hoạt phản ứng. Các vaccine như vậy có thể được thực hiện hiệu quả hơn nếu được đưa ra vào thời điểm trong ngày khi một thụ thể giống toll đáp ứng nhạy bén. Điều này đã được chứng minh trên chuột.⁵¹ Chuột tiếp nhận vaccine chứa chất bổ trợ tác động qua một thụ thể giống toll nhất định có tác dụng tốt nhất khi vaccine được đưa vào lúc giữa đêm, thời điểm tối ưu để thụ thể này hoạt động. Vài tuần sau, chuột được tiêm phòng vào ban đêm vẫn cho thấy khả năng miễn dịch được cải thiện. Có vẻ như những điều này cũng sẽ đúng với con người. Ngay cả một sự cải thiện nhỏ về hiệu quả của một loại thuốc như thế này, với chi phí tương đối ít, cũng có thể giúp cho hàng trăm hay thậm chí hàng ngàn người sống lâu hơn hay khỏe mạnh hơn. Cuối cùng thời gian sẽ làm phai mờ, nhưng tạm thời, nó có thể là một phần của phương pháp chữa bệnh.

*

Mối quan hệ của chúng ta với thời gian đang thay đổi nhờ một trong những chiến thắng vĩ đại nhất của loài người trong thế kỷ trước, có lẽ là cả trong tiến trình lịch sử: tuổi thọ của chúng ta tăng lên. Ở Đông Á, nơi mà gần đây sự thay đổi này diễn ra mạnh mẽ nhất, tuổi thọ của những người sinh năm 1950 là bốn mươi lăm, nhưng ngày nay đã hơn bảy mươi tư.⁵² Một trong những lý do cho sự gia tăng tuổi thọ này là do sự suy giảm tỉ lệ trẻ bị tử vong, nhưng thực tế, trung bình, chúng ta cũng sống lâu hơn nhiều. Ở Anh và Mỹ, số người trên chín mươi tuổi đã tăng gấp ba trong ba mươi năm qua.⁵³ Điều này đặt ra cho chúng ta một vấn đề mới: cải thiện cuộc sống khi về già để chúng ta không chỉ sống lâu hơn mà còn khỏe mạnh và hoạt bát lâu hơn nữa.

Ở Mỹ, những người trên sáu mươi lăm tuổi chiếm 12% dân số nhưng chiếm 34% lượng đơn thuốc và 50% thời gian nằm viện.⁵⁴ Một phần là do khi chúng ta già đi, cơ thể chúng ta trở nên yếu hơn trong việc chống lại nguy cơ nhiễm trùng; Chẳng hạn, 80–90% những người chết vì virus cúm là ở độ tuổi sáu mươi trở nên.⁵⁵ Tình huống này không được cải thiện bởi một thực tế là người cao tuổi cũng đáp ứng kém hơn với vaccine.⁵⁶

Không chỉ bởi hệ miễn dịch của chúng ta trở nên kém đáp ứng khi chúng ta già đi, mà còn bởi người già cũng dễ mắc các bệnh tự miễn, do các đáp ứng miễn dịch không mong muốn. Đường như hệ miễn dịch của chúng ta bằng cách nào đó trở nên tồi tệ hơn khi chúng ta về già. Giả sử tất cả những người trên Trái đất giờ đã sáu

mười tuổi có thể hi vọng sống thêm hai mươi năm nữa, hiểu được những gì xảy ra với hệ miễn dịch khi chúng ta già đi là một biên giới cực kỳ quan trọng của khoa học. Vậy, lão hóa chính xác là gì?

Cho dù chúng ta có mãnh liệt đến mức nào để chống lại sự tàn lụi của ánh sáng, thì sự lão hóa là không thể tránh khỏi – ngay ở quy mô các tế bào cấu thành nên chúng ta. Trong đĩa nuôi cấy của phòng thí nghiệm, các tế bào da trưởng thành phân chia khoảng năm mươi lần trước khi dừng lại, và các tế bào da từ một đứa trẻ sơ sinh có thể phân chia tám mươi hoặc chín mươi lần; mặt khác, các tế bào từ một người già chỉ phân chia khoảng hai mươi lần. Lão hóa thậm chí còn biểu hiện rõ trong gen của chúng ta. Vật liệu di truyền của chúng ta bị biến đổi theo thời gian – các hóa chất có thể gắn vào nó và cách các chuỗi DNA được gấp lại cũng có thể được thay đổi – dẫn đến sự thay đổi ở gen dễ dàng được bật hay tắt. Các quá trình này là nền tảng của cái được gọi là di truyền biểu sinh, sự biến đổi các đặc điểm mã hóa di truyền do môi trường. Một loại thay đổi khác diễn ra ở phần cuối của nhiễm sắc thể của chúng ta, nơi các đoạn DNA lặp lại được gọi là telomere được tìm thấy. Telomere hoạt động giống như đầu nhựa của dây giày, ngăn các cuộn dây xoắn của vật liệu di truyền bị xù lông ở hai đầu hoặc thắt lại với nhau. Nhưng telomere bị rút ngắn mỗi khi tế bào phân chia.⁵⁷

Chúng ta không biết liệu đoạn telomere ngắn chỉ là dấu hiệu của sự lão hóa, như tóc bạc, hay đó là một phần của quá trình tế bào già đi. Có thể telomere hoạt động như một bảng kiểm đếm số lần tế bào đã phân chia để tế bào biết khi nào nên dừng lại.

Vấn đề này trở nên phức tạp bởi thực tế là một số tế bào cũng có thể làm tăng chiều dài của telomere của chúng, sử dụng một enzyme gọi là telomerase. Cụ thể, các tế bào miễn dịch sử dụng enzyme này để ngăn chặn sự rút ngắn telomere của chúng khi nhân lên, giống như các tế bào ung thư – dường như là yếu tố góp phần vào sự gần như bất tử của chúng⁵⁸ – và các loại thuốc ngăn chặn hoạt động của telomerase cho thấy tiềm năng chống lại ung thư (mặc dù các tế bào ung thư có thể biến đổi để kháng lại thuốc). Cũng có bằng chứng cho thấy stress có thể ảnh hưởng đến hoạt động của telomerase,⁵⁹ mặc dù điều này có lẽ không gây ngạc nhiên so với một lượng lớn các tác động mà stress gây lên cơ thể con người. Để hỗ trợ cho khả năng can thiệp giảm căng thẳng sẽ giúp cải thiện sức khỏe, ít nhất một nghiên cứu đã phát hiện ra rằng thực hành chánh niệm giúp sự duy trì telomere được cải thiện ở bệnh nhân ung thư vú.⁶⁰

Sau khi cho rằng sự lão hóa có ảnh hưởng sâu sắc đến các tế bào và gen của chúng ta – những tác động được đề cập ở đây chỉ là một số ví dụ – một câu hỏi lớn hơn nhiều xuất hiện là: tại sao điều này xảy ra, tại sao chúng ta già đi? Người ta từng nghĩ rằng sự lão hóa, dẫn đến cái chết, đã phát triển như một cơ chế để đảm bảo sự tiến hóa liên tục của các loài. Đối với sự tiến hóa của bất kỳ loài nào – để các đặc điểm của chúng thay đổi theo thời gian – cần phải có một vòng xoay của các cá thể. Tuy nhiên, có một vấn đề với ý tưởng này là hầu hết sự sống trên Trái đất chưa chạm đến ngưỡng tuổi già. Hầu hết các động vật bị giết bởi động vật ăn thịt, bệnh tật, khí hậu hay chết đói, do đó, giới hạn sẵn có đối với tuổi thọ của động vật dường như không có nhiều ảnh hưởng. Một quan điểm khác cho rằng lão hóa chỉ đơn giản là tác dụng phụ của sự hư hại tích tụ theo thời gian trong vật liệu di truyền của chúng ta gây ra bởi nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó có các phân tử oxy hoạt hóa được tạo ra trong quá trình trao đổi chất hay tiếp xúc với tia cực tím. Dù chúng ta biết rằng mức độ tổn hại của các gen sẽ tăng lên khi chúng ta già đi, điều đó cũng không có nghĩa rằng chúng sẽ thúc đẩy sự lão hóa một cách trực tiếp. Tuy nhiên, thực tế là gen của chúng ta ngày càng bị tổn hại theo thời gian dẫn đến một khả năng khác – rằng sự lão hóa có thể đã tiến hóa như một hình thức bảo vệ để chống lại ung thư. Vì các tế bào tích lũy nhiều hư hỏng di truyền theo thời gian, chúng có thể đã phát triển một quá trình để không tồn tại trong cơ thể quá lâu, trong trường hợp hư hại này dẫn đến quá trình ung thư hóa của tế bào.

Rốt cuộc, ung thư xảy ra khi một tế bào nhân lên quá mức, trong khi lão hóa là quá trình tế bào làm ngược lại, hoặc tham gia các sự kiện theo chương trình gọi là apoptosis dẫn đến cái chết của tế bào⁶¹ hoặc đi vào trạng thái gọi là lão hóa tế bào, trong đó tế bào vẫn sống nhưng không còn nhân lên. Các tế bào già tích tụ trong cơ thể suốt đời – đặc biệt là ở da, gan, phổi và lá lách – và có tác dụng có lợi lẫn bất lợi.⁶²

Chúng có lợi vì chúng tiết ra các yếu tố giúp sửa chữa các mô bị tổn thương, nhưng trong một thời gian dài, khi số lượng các tế bào già tăng, chúng có thể phá vỡ cấu trúc bình thường của các cơ quan và mô. Những tế bào này có thể là nguyên nhân cơ bản của nhiều vấn đề liên quan đến lão hóa. Những con chuột với tế bào già bị loại bỏ cho thấy sự tiến triển rất chậm trong quá trình lão hóa.⁶³ Ngay cả những con chuột đã có dấu hiệu lão hóa cũng có thể cải thiện cấu trúc cơ bắp và thể lực của chúng khi các tế bào già được loại bỏ.

Một khả năng cuối cùng đáng nói ở đây là các gen làm chúng ta

già đi có thể được truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác đơn giản chỉ vì chúng có một số lợi ích tích cực khi chúng ta còn trẻ và các tác dụng phụ tiêu cực của chúng chỉ xuất hiện sau khi chúng ta sinh sản, vì vậy sự lựa chọn không được mạnh mẽ bằng.⁶⁴ Nhìn chung, chúng ta có thể mô tả rất nhiều điều xảy ra trong quá trình lão hóa, ở mức độ những gì xảy ra một cách vật lý đối với các gen, tế bào và cơ quan của chúng ta, nhưng câu hỏi căn bản về lý do tại sao chúng ta già vẫn còn bỏ ngỏ. Chắc hẳn sẽ có nhiều hơn một câu trả lời đúng cho câu hỏi này. (Đừng nghe bất cứ ai nói rằng những câu hỏi lớn đã được trả lời.)

Quay trở lại với hệ miễn dịch, một phần của vấn đề chúng ta gặp phải khi về già là cơ thể chúng ta sản xuất ít tế bào miễn dịch hơn. Các nghiên cứu khác nhau đã đưa ra kết luận hơi khác nhau về việc loại tế bào miễn dịch nào tiếp tục được sản xuất với tốc độ ổn định và loại nào không, nhưng có sự suy giảm tổng thể. Một trong những lý do cho điều này là các tế bào gốc tủy xương, nguồn sản sinh ra các tế bào miễn dịch, mất khả năng tái tạo theo thời gian có thể là do sự tích tụ hư hại trong DNA của chúng. Bằng chứng cho điều này xuất phát từ việc tủy xương của người già kém hiệu quả hơn trong việc thiết lập một bộ tế bào miễn dịch mới khi được sử dụng để cấy ghép giúp hỗ trợ bệnh nhân ung thư.⁶⁵ Đây là một lý do tại sao các tổ chức từ thiện tìm kiếm người hiến tủy xương muốn sự tham gia của người trẻ tuổi.⁶⁶ Ngoài ra, các tế bào miễn dịch ở người cao tuổi còn kém trong việc phát hiện các dấu hiệu bệnh và phản ứng kém hiệu quả hơn với các phân tử protein dẫn dắt chúng đến các vết thương hay vị trí bị nhiễm trùng. Mặc dù chúng có thể di chuyển nhanh như các tế bào phân lập từ những người trẻ tuổi hơn, do đó chúng kém chính xác hơn trong việc di chuyển đến nơi cần sự hiện diện của chúng.⁶⁷

Điều này phù hợp với một quan điểm đơn giản rằng hệ miễn dịch ở một người già thì yếu hơn, nhưng đây không phải là toàn bộ câu chuyện. Đồng thời, các dấu hiệu của đáp ứng miễn dịch chủ động – các cytokine, yếu tố đông máu và phân tử viêm khác – thường được tìm thấy ở mức cao hơn trong máu của người cao tuổi, ngay cả khi không có dấu hiệu nhiễm trùng quá mức.⁶⁸ Hiện tượng này đôi khi được gọi là “viêm lão hóa”. Có nhiều lý do giải thích tại sao triệu chứng viêm nền ở mức thấp có thể tồn tại ở người cao tuổi, có thể kể đến ở đây là sự tích tụ của các tế bào bị hư hại hay lão hóa, hệ quả là hệ thống ít có khả năng phân biệt mầm bệnh hay các tế bào và mô của cơ thể, cũng như đặc biệt yếu trong việc phát hiện mầm bệnh chưa từng gặp trước đây. Nói chung, đáp ứng miễn dịch dễ được kích hoạt hơn ở người cao tuổi, nhưng với cùng một đầu vào, hệ thống ít chính xác hơn trong việc đáp ứng một

cách thích hợp.

Một số thay đổi đối với sức khỏe của chúng ta có thể là hệ quả tất yếu của sự lão hóa tế bào miễn dịch, giống như tất cả các tế bào lão hóa, nhưng điều này rõ ràng không thể gắn với tất cả những thay đổi phức tạp xảy ra trong toàn bộ hệ thống. Một lần nữa, để hiểu các hiện tượng phức tạp như những gì xảy ra với hệ miễn dịch khi chúng ta già đi, việc hiểu từng thành phần của hệ thống sẽ giúp làm rõ nhưng không cho chúng ta thấy toàn cảnh bức tranh; chúng ta còn cần phải hiểu làm thế nào các thành phần khác nhau tương tác với nhau. Những ảnh hưởng sinh ra không chỉ từ sự lão hóa của các tế bào miễn dịch mà còn từ sự lão hóa của toàn bộ hệ thống – đây là hệ quả của việc hệ thống đã phải trải qua hàng thập niên chiến đấu với mầm bệnh.

Như chúng ta đã thấy, mỗi lần chúng ta chống lại việc nhiễm trùng, cơ thể chúng ta sẽ giữ lại một số tế bào miễn dịch được trang bị tốt nhất để khắc phục tình trạng nhiễm trùng đó, trong trường hợp chúng ta gặp lại cùng loại mầm bệnh đó. Những tế bào sống lâu này – các tế bào miễn dịch ghi nhớ của chúng ta – thể hiện cho khả năng của cơ thể chống lại nhiễm trùng một cách nhanh chóng hơn trong lần thứ hai. Đây là lý do tại sao vaccine hoạt động và tại sao, nếu bạn bị nhiễm virus, như virus cúm, bạn sẽ được trang bị tốt để chống lại chính loại virus cúm đó một lần nữa (nhưng có thể không phải là cúm mùa sau, khi một số đặc tính di truyền của virus đã biến đổi). Quan trọng là điều này có nghĩa là người già có nhiều tế bào miễn dịch hơn để chiến đấu với các bệnh nhiễm trùng đã gặp trước đây, để lại ít tế bào miễn dịch hơn cho cuộc chiến chống lại đợt nhiễm trùng mới.

Thêm vào đó, cơ quan có nhiều tế bào miễn dịch mới được tạo ra không hoạt động tốt ở người cao tuổi. Đó là tuyến ức, nằm trong ngực giữa các lá phổi, nơi các tế bào T phát triển trước khi tuần tra cơ thể để tìm kiếm các dấu hiệu bệnh lý. Hãy nhớ lại rằng các tế bào T có các thụ thể với các đầu có hình dạng ngẫu nhiên cho phép chúng có khả năng khóa và phản ứng chống lại tất cả các loại phân tử khác. Bất kỳ tế bào T nào có, một cách tình cờ, một thụ thể có thể kích hoạt phản ứng chống lại các tế bào khỏe mạnh của cơ thể đều bị tiêu diệt trong tuyến ức. Do đó, những tế bào T được phép tuần tra cơ thể là những tế bào T không phản ứng với các tế bào và mô của cơ thể, và sẵn sàng phát hiện các phân tử lạ, như các thành phần của mầm bệnh. Tuy nhiên, không giống như hầu hết các cơ quan, tuyến ức đạt trạng thái lớn nhất trong thời thơ ấu. Điều này là do hệ miễn dịch của chúng ta phát triển mạnh mẽ nhất khi chúng ta còn trẻ, mỗi chúng ta được sinh ra chỉ với

một sự bảo vệ tạm thời mượn từ mẹ sau đó được thay thế bằng hệ miễn dịch của chính chúng ta. Từ tuổi dậy thì trở đi, khả năng của tuyến ức trong việc rà soát các tế bào T mới bắt đầu suy giảm và tuyến ức tự co lại về mặt kích thước. Người ta đã từng nghĩ rằng tuyến ức đã bị thu nhỏ rất nhiều khi chúng ta đến tuổi già đến nỗi nó không còn cho phép phát triển các tế bào T mới – nhưng bây giờ chúng ta biết rằng điều này không hoàn toàn đúng. Nó vẫn giữ lại một số hoạt động.⁶⁹ Tuyến ức ở người cao tuổi có thể hoạt động ở mức nào đó vào khoảng 1–5% hoạt động của nó so với thời thơ ấu.⁷⁰ Nếu cơ thể đã quyết định như vậy sau tuổi dậy thì, thì nó đã có hầu hết số lượng tế bào T mà nó cần suốt phần còn lại của cuộc đời.

Khi các tế bào T được sản xuất với các thụ thể hoàn toàn mới, chúng được định hình bởi nhóm mầm bệnh mà một người đã tiếp xúc trong suốt cuộc đời họ, từ đó mà số lượng tế bào T có thể chống lại các mầm bệnh cụ thể được tăng lên. Các yếu tố khác, có lẽ bao gồm mức độ vận động và stress, cũng có khả năng định hình hệ miễn dịch khi chúng ta già đi. Bằng chứng mạnh mẽ cho nhận định này là – hệ miễn dịch của chúng ta không bị cố định bởi di truyền, mà là sự thích nghi từ khi chúng ta lớn lên đến khi già đi – xuất phát từ thực tế là cặp song sinh giống hệt nhau về mặt di truyền cho thấy những thay đổi đáng kể trong hệ miễn dịch, đặc biệt là khi về già. Một nhóm các nhà khoa học quốc tế được dẫn dắt bởi Mark Davis⁷¹ (không có quan hệ họ hàng với tôi) tại Đại học Stanford đã phân tích hệ miễn dịch của 105 cặp sinh đôi khỏe mạnh theo hơn 200 cách, bao gồm đo số lượng các loại tế bào miễn dịch khác nhau trong máu và khả năng của các tế bào miễn dịch tiết ra các cytokine trước và sau khi người tham gia được tiêm vaccine cúm.⁷² Mặc dù từ lâu người ta đã biết rằng hệ miễn dịch của mỗi người là khác nhau – ví dụ như số lượng các loại tế bào miễn dịch trong máu của một người rất khác nhau – Davis và các đồng nghiệp của ông đã tổng hợp để thiết lập xem bao nhiêu biến thể trong số đó là do di truyền và bao nhiêu là không. Họ phát hiện ra rằng hầu hết các khía cạnh của hệ miễn dịch phụ thuộc vào các yếu tố không thể di truyền nhiều hơn là có sẵn trong gen di truyền của mỗi chúng ta. Từ lâu, sự kết hợp giữa tự nhiên và sự nuôi dưỡng quyết định sức khỏe của chúng ta, nhưng thực tế việc nuôi dưỡng đóng một vai trò lớn như vậy trong cấu hình phòng thủ của cơ thể quả là đáng ngạc nhiên.

Các loại virus như cytomegalovirus – là một chủng nhiễm phổ biến và thường không gây ra bất kỳ triệu chứng nào, mặc dù nó có thể gây ra nhiều vấn đề ở trẻ em bị nhiễm trong giai đoạn còn trong bụng mẹ – có tác động lâu dài đến tình trạng của hệ miễn

dịch của chúng ta.⁷³ Chẳng hạn, sự hiện diện của cytomegalovirus ở người trẻ tuổi gây ra sự đáp ứng miễn dịch mạnh hơn của cơ thể với vaccine cúm.⁷⁴

Phân tích về các cặp song sinh của Davis cũng cho thấy hệ miễn dịch của cặp song sinh trẻ giống nhau hơn nhiều so với tương quan giữa cặp song sinh lớn tuổi hơn. Hàm ý ở đây là khi chúng ta già đi, tính cá nhân của hệ miễn dịch sẽ tăng lên. Chúng ta trở thành “mỗi chúng ta” nhiều hơn.

Sự phức tạp này – lịch sử độc nhất của mỗi người – là lý do tại sao rất khó để thiết kế các loại thuốc hoạt động trên hệ miễn dịch của người cao tuổi. Nhưng không thể nói đó là điều không thể. Một cách đi trước là điều chỉnh vaccine đặc biệt cho người cao tuổi. Nhớ lại cách hệ miễn dịch bẩm sinh của cơ thể sử dụng các thụ thể giống toll để khớp vào các tín hiệu gây bệnh của mầm bệnh – như phân tử LPS trên lớp vỏ bên ngoài vi khuẩn – nhằm giúp kích hoạt đáp ứng miễn dịch, và làm thế nào để sử dụng hiểu biết này cho sự phát triển của các chất bổ trợ như mô hình tái lập của những phân tử báo hiệu đó. Với mục đích điều chỉnh vaccine cho hệ miễn dịch của người cao tuổi, một cách tiếp cận được tìm đến là chọn các chất bổ trợ sao chép các loại phân tử từ mầm bệnh mà người cao tuổi đáp ứng tốt. Chẳng hạn, một phân tử được gọi là flaggelin, được phân lập từ các phần lõi ra của vi khuẩn, là một trong số ít các phân tử dễ dàng được phát hiện bởi hệ miễn dịch ở người ở mọi lứa tuổi. Một loại vaccine được thiết kế để bảo vệ chống lại virus cúm bao gồm phân tử từ vi khuẩn này hoạt động tốt hơn nhiều so với vaccine thường quy, ở cả chuột già⁷⁵ và người cao tuổi.⁷⁶

Ưu điểm của việc tiêm vaccine vào những thời điểm nhất định trong ngày cũng có thể đặc biệt có lợi cho người cao tuổi. Một thử nghiệm tập trung vào việc đánh giá xem tiêm vaccine cúm có hiệu quả hơn với người cao tuổi vào buổi sáng hay buổi chiều. Người cao tuổi phản ứng tốt hơn – với nồng độ kháng thể trong máu của họ một tháng sau khi tiêm vaccine cao hơn – khi vaccine được tiêm vào buổi sáng, từ 9 đến 11 giờ sáng.⁷⁷ (Mặc dù một thử nghiệm trước đó cho thấy có thể có sự khác biệt trong cách đàn ông và phụ nữ đáp ứng với thời điểm tiêm chủng, nhưng nghiên cứu lớn hơn này lại không ghi nhận được sự khác biệt nào giữa hai giới.) Tuy nhiên, lợi ích của việc tiêm phòng vào buổi sáng phụ thuộc vào việc sử dụng chủng cúm nào. Tiêm vaccine phòng ngừa một loại cúm có tác dụng đặc biệt tốt khi được tiêm vào buổi sáng, thay vì buổi chiều nhưng tác dụng yếu hơn ở loại cúm thứ hai, còn loại thứ ba thì cho thấy rất ít cải thiện, nếu có.

Có lẽ điều quan trọng nhất là không biết được rằng liệu sự khác biệt được phát hiện – sự gia tăng kháng thể trong máu – có nhất thiết chuyển thành một sự gia tăng khả năng chống cúm thực sự hay không, điều mà chúng ta khó có thể thử nghiệm trực tiếp vì, như chúng ta đã đề cập trong phần thảo luận trước về ảnh hưởng của Thái cực quyền lên khả năng miễn dịch, có những giới hạn về đạo đức trong việc phơi nhiễm một ai đó với nguồn bệnh cho dù là với mục đích nghiên cứu khoa học.

Janet Lord, người đứng đầu Viện Viêm và Lão khoa tại Đại học Birmingham, nơi thử nghiệm này được thực hiện, nghĩ rằng trong trường hợp vaccine cúm có lợi ích lớn nhất từ việc tiêm vaccine đúng thời gian – là một chủng cúm cực kỳ khó để sử dụng vaccine chống lại – thì việc tiêm vaccine vào buổi sáng sẽ có thể bảo vệ hơn một nửa số người cao tuổi. Một thử nghiệm với hàng ngàn tình nguyện viên là cần thiết để kiểm tra xem tiêm vaccine buổi sáng có thực sự tốt hơn trong việc bảo vệ mọi người trong mùa cúm hay không, nhưng Lord vẫn tự tin một cách lạnh lẽ. Bà nghĩ rằng sẽ sớm thấy rõ rằng ít nhất một số loại vaccine nên được tiêm vào những thời điểm cụ thể trong ngày, đặc biệt là đối với người già.⁷⁸ Một nhà nghiên cứu khác, Akhilesh Reddy tại Viện Crick ở London, đồng ý với quan điểm trên. Ông nhận thấy đáp ứng miễn dịch bẩm sinh của các tế bào bị nhiễm virus mạnh hơn gấp mười lần vào buổi sáng so với buổi chiều và nghĩ rằng điều này có khả năng liên quan đến lý do tại sao vaccine hoạt động tốt hơn vào buổi sáng.⁷⁹

Ngay cả khi Lord và Reddy đúng, nhiều vấn đề về lão hóa vẫn chưa được giải quyết. Thật tiếc là chương này không thể kết thúc bằng cách ăn mừng việc phát hiện ra một loại thuốc giúp quay ngược đồng hồ trên một hệ miễn dịch lão hóa. Thay vào đó, nó phải kết thúc bằng một lời kêu gọi về sự chung tay để giúp hiểu rõ hơn về quy trình. Phần lớn cuốn sách này tôn vinh những anh hùng khoa học đã tự do hoạt động, được hỗ trợ để đi theo con đường riêng của họ, và chúng ta được tưởng thưởng khi một quá trình mới được đưa ra, nằm ngoài khuôn khổ của sự hiểu biết hiện tại – như khám phá hệ miễn dịch bẩm sinh, đã thảo luận trong Chương 1. Việc tài trợ cho các dự án rủi ro, ý tưởng táo bạo, và sự tùy hứng của các cá nhân không được phép dừng lại. Nhưng đó cũng là nơi dành cho tư duy chiến lược; cho một số phần của nghiên cứu khoa học được hướng đến các chủ đề đặc biệt quan trọng đối với xã hội. Lord, là một Chẳng hạn, đã chấp nhận nhiều thách thức để hiểu hệ miễn dịch lão hóa chỉ bởi vì cơ quan của chính phủ Vương quốc Anh phụ trách các nghiên cứu sinh học chủ động cấp kinh phí cho đề tài.⁸⁰ Bà không phải là người duy nhất.⁸¹

Lão hóa hệ miễn dịch và lão hóa nói chung, như chúng ta đã thấy, vô cùng phức tạp. Việc mở rộng lĩnh vực này hiện nay đòi hỏi nỗ lực của tất cả các nhà khoa học, bao gồm nhà miễn dịch học, bác sĩ, nhà toán học, nhà khoa học máy tính, nhà hóa học, nhà vật lý học, nhà thần kinh học – và cả những người có chuyên môn không liên quan đến vấn đề này. Tất nhiên, chúng ta đã thành công trong việc giải quyết các vấn đề phức tạp trước đây. Khi John F. Kennedy đưa ra bài phát biểu nổi tiếng “Chúng tôi chọn đi lên mặt trăng” ở Houston, Texas, vào ngày 12 tháng 9 năm 1962, ông đã đặt ra một thách thức mà nhiều người nghĩ là không thể đạt được – là đưa người lên mặt trăng cuối thập niên đó. NASA đã thông báo với tổng thống rằng sẽ mất nhiều thời gian hơn, ít nhất là mười lăm năm trước khi họ có thể đạt được mục tiêu này, và một tên lửa có khả năng đưa một người vượt ra khỏi quỹ đạo Trái đất thậm chí không tồn tại vào thời điểm đó.⁸² Kennedy kết thúc bài phát biểu về nhiệm vụ có tầm nhìn của mình bằng cách nói: “Nhiều năm trước, nhà thám hiểm vĩ đại người Anh George Mallory, người chết trên đỉnh Everest, khi được hỏi tại sao ông muốn chinh phục nó. Ông đã trả lời: “Bởi vì nó ở đó.” Không gian ở đó, và chúng ta sẽ chinh phục nó, mặt trăng và các hành tinh ở đó, và những hi vọng mới về kiến thức và hòa bình ở đó. Và, do đó, khi chúng ta căng buồm ra khơi, chúng ta cầu xin Chúa ban phước lành cho cuộc phiêu lưu mạo hiểm, nguy hiểm và vĩ đại nhất mà con người đã từng dẫn thân.”

Thế đấy, không gian bên trong của chúng ta cũng ở đó, và chúng ta phải căng buồm ra khơi trong đó. Với kính hiển vi chứ không phải là tàu vũ trụ, chúng ta phải khám phá các hệ thống và hệ thống nhánh của cơ thể con người và chúng ta sẽ thấy mình phức tạp hơn mặt trăng và các hành tinh. Điều này sẽ mang lại cho chúng ta những hi vọng mới về kiến thức và hòa bình. Chúng ta sẽ hiểu bản chất con người, sự khác biệt và điểm tương đồng của chúng ta. Chúng ta sẽ hiểu những gì chúng ta muốn chữa trị, và chúng ta sẽ tạo ra các phân tử mới sẽ trở thành những phương pháp chữa trị đó. Chúng ta phải thực hiện cuộc hành trình này, không phải vì nó phải được thực hiện, mà bởi vì chúng ta phải cố gắng làm cho sự tồn tại của con người trở nên dễ chịu hơn, trọn vẹn hơn. Đặc biệt, tôi nghĩ, hơn bao giờ hết, khi chúng ta già đi.

Chương 7

Những tế bào giám hộ

NẾU CÓ BẤT KỲ THÔNG điệp cần ghi nhớ nào từ tất cả các ngành khoa học, thì đó là chẳng có gì đơn giản hết. Mọi thứ đều có chiều sâu của riêng nó. Nghe có vẻ đơn giản rằng hệ miễn dịch bảo vệ chúng ta trước những yếu tố xâm hại, nhưng thực tế không phải vậy. Có vô số biến chứng có thể diễn ra. Cơ thể con người, tổ chức mà hệ miễn dịch đáng ra không nên tấn công, thay đổi theo thời gian; một số vi khuẩn không gây hại và không cần phản ứng của hệ miễn dịch; các mầm bệnh nguy hiểm cố gắng tránh bị phát hiện, v.v... Để hoàn thành nhiệm vụ nghe có vẻ đơn giản này – phân biệt giữa những cái phải phản ứng lại và cái không cần, và đưa ra loại phản ứng phù hợp – cơ thể con người đã đầu tư rất nhiều vào một thiên hà gồm các tế bào, protein và các thành phần khác, để tạo ra một hệ thống phức tạp như những gì mà chúng ta biết về vũ trụ. Và đôi khi nó thất bại.

Như đã thấy, một cách mà cơ thể chúng ta cố gắng đảm bảo rằng hệ miễn dịch không tấn công các tế bào khỏe mạnh là vì các tế bào miễn dịch cũng được tạo ra trong cơ thể, từ tế bào gốc, chúng đã được kiểm tra xem chúng có tấn công chính các tế bào hay mô khỏe mạnh của cơ thể hay không. Bất cứ tế bào nào làm điều đó đều bị giết chết trước khi chúng gây ra bất kỳ tổn hại nào. Chỉ những tế bào không tấn công các tế bào khỏe mạnh mới được phép đi quanh cơ thể và tìm kiếm các dấu hiệu bệnh lý. Nhưng quá trình này là không hoàn hảo, các sai sót vẫn diễn ra, các tế bào và mô khỏe mạnh có thể bị phá hủy không bởi một lý do chính đáng nào cả. Đây là vấn đề nền tảng của các bệnh tự miễn.

Có nhiều loại bệnh tự miễn khác nhau – viêm khớp dạng thấp, tiểu đường, đa xơ cứng, v.v... – ảnh hưởng đến khoảng 5% số người, 2/3 trong số đó là nữ.¹ Một vấn đề lớn trong điều trị các bệnh tự miễn là các triệu chứng cần một thời gian rất dài để trở

nên rõ ràng nên trước khi chúng ta tìm gặp bác sĩ, các tế bào miễn dịch thường tấn công các tế bào khỏe mạnh trong nhiều tháng nếu không nói là nhiều năm trước đó. Điều này khiến cho việc tìm ra yếu tố ban đầu kích hoạt hệ miễn dịch tấn công các tế bào khỏe mạnh trở nên khó khăn hơn rất nhiều. Trong một số trường hợp, các tế bào miễn dịch có thể đã phản ứng với một phân tử protein từ một mối đe dọa thực sự, như là virus hay vi khuẩn, và sau đó những tế bào này phản ứng nhầm với các protein bình thường nhưng tương tự như protein của mầm bệnh, trong tế bào khỏe mạnh. Nhưng điều này không phải lúc nào cũng đúng và có những lỗ hổng quan trọng trong cách hiểu của chúng ta về cách hệ miễn dịch hoạt động, điều này quan trọng trong việc phát triển các loại thuốc mới cho các bệnh tự miễn.

Một lý do làm cho quá trình tự miễn trở nên rất khó hiểu là do mọi thứ về nó rất khác thường. Trong suốt chiều dài lịch sử, ý tưởng cơ thể con người có thể tự tấn công chính nó gần như không được coi là một khả năng. Một quan điểm hiện đại về bệnh tật bắt đầu từ khám phá của Louis Pasteur về các vi sinh vật và khám phá của Robert Koch, vào năm 1876, rằng các vi sinh vật có thể gây bệnh. Điều này thay thế các quan điểm cổ xưa về bệnh tật, Chẳng hạn, sự mất cân bằng của “thể dịch” của cơ thể: mật đen, mật vàng, đờm và máu. Cũng như số lượng lợi ích y tế không thể đếm được từ sự thay đổi trong suy nghĩ này, việc phát hiện ra mầm bệnh cũng là bước đầu tiên để hiểu hệ miễn dịch như một biện pháp bảo vệ chúng ta bằng cách phân biệt giữa các bộ phận cấu thành của cơ thể – chính mình – và những thứ khác – không phải bản thể – một ý tưởng được xây dựng rõ ràng vào năm 1949, bởi nhà khoa học người Úc Macfarlane Burnet.² Vài năm sau, vào năm 1957, một từ mới đã được khởi tạo – tự miễn – để mô tả ý tưởng rằng bệnh cũng có thể được gây ra bởi một thứ hoàn toàn khác với mầm bệnh: do cơ thể tấn công chính nó.³

Năm 1964, hai số xuất bản với tổng cộng 980 trang, kết quả của một hội thảo quốc tế được tổ chức tại New York, đã dẫn đến sự thừa nhận rộng rãi khái niệm mới về căn bệnh có thể là căn nguyên của nhiều bệnh tật của con người. Tự miễn dịch là một trong những khám phá bất ngờ và quan trọng nhất của y học thế kỷ 20.⁴ Một manh mối để hiểu làm thế nào và tại sao cơ thể đôi khi tấn công chính nó là ở cùng một người, đôi khi cho thấy các triệu chứng của hơn một loại bệnh tự miễn. Bệnh tiểu đường type 1 là một bệnh tự miễn tương đối phổ biến, gây ra bởi các tế bào miễn dịch tấn công các tế bào sản xuất insulin trong tuyến tụy, dẫn đến không đủ insulin để điều chỉnh lượng đường trong máu. Tuy nhiên, một số người mắc bệnh tiểu đường type 1 dường như

có vấn đề không liên quan đến việc thiếu hụt sản xuất insulin, chẳng hạn như không sản xuất đủ hormone tuyến giáp, nhân tố điều chỉnh sự trao đổi chất của cơ thể, do các tế bào miễn dịch tấn công tuyến giáp, hoặc các triệu chứng của bệnh celiac, bao gồm đau dạ dày và tiêu chảy thường xuyên, gây ra bởi đáp ứng miễn dịch với gluten. Tất nhiên, không phải tất cả mọi người mắc bệnh tiểu đường type 1 đều mắc phải những vấn đề này, nhưng những hiện tượng này được kỳ vọng tìm thấy trên nhiều người. Một điều tương tự xảy ra với động vật mắc bệnh tự miễn. Chuột có xu hướng mắc bệnh tiểu đường di truyền thường mắc các triệu chứng của các bệnh tự miễn khác.⁵ Hàm nghĩa ở đây là nguyên nhân cơ bản của bệnh tự miễn không nhất thiết phải xảy ra ở bất kỳ một cơ quan cụ thể nào, mà là một điều gì đó xảy ra với hệ miễn dịch nói chung, một sự suy yếu khả năng trong việc phân biệt giữa các tế bào khỏe mạnh và mầm bệnh có hại.

Nhà khoa học Nhật Bản Shimon Sakaguchi đã suy nghĩ cẩn trọng về điều này. Ông nhận ra rằng việc tìm hiểu những gì xảy ra khiến cho cơ thể tự tấn công nó sẽ dẫn đến những hiểu biết sâu sắc hơn về cách hệ miễn dịch hoạt động. Điều này thúc đẩy ông nghiên cứu về tự miễn như một cách để hiểu hệ thống, thay vì tìm cách chữa trị bệnh tự miễn.⁶

Nhưng ông phải tìm cách để tiếp cận vấn đề, điều này rất khó dù chỉ là thoáng nghĩ. Ai đó bắt đầu một hành trình khoa học như thế nào? Bằng cách đi theo con đường của những người trước đó để lại, và sau đó phân nhánh.

Sakaguchi bắt đầu bằng cách đi theo con đường được thực hiện lần đầu tiên vào năm 1969 bởi hai nhà khoa học Nhật Bản khác, Yasuaki Nishizuka và Teruyo Sakakura. Làm việc tại Nagoya, họ đã tình cờ tìm ra cách gây bệnh tự miễn ở chuột. Họ đã không chủ định nghiên cứu hệ miễn dịch – họ cũng không phải là các nhà miễn dịch học, họ là bác sĩ nội tiết, nghiên cứu về các hormone và các tuyến, và đang tìm cách kiểm tra xem liệu các hormone có ảnh hưởng đến sự phát triển của bệnh ung thư hay không. Để làm điều này, họ đã phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức khỏi chuột rồi kiểm tra xem điều gì sẽ xảy ra nếu những con chuột bị thiếu các hormone do tuyến ức sản xuất này sau đó bị ung thư. Những gì họ phát hiện ít liên quan đến hormone hay ung thư.

Họ phát hiện ra rằng nếu chuột bị cắt bỏ tuyến ức khi mới chỉ ba ngày tuổi, buồng trứng của chúng sau đó bị phá hủy.⁷ Lúc đầu, hai bác sĩ nội tiết này, tập trung vào nghiên cứu hormone, cho rằng điều này nghĩa là tuyến ức phải tiết ra hormone cần thiết cho sự

phát triển của buồng trứng của động vật. Nhưng trực giác của họ, xuất phát từ những gì họ được đào tạo, đã sai. Các thí nghiệm sau đó cho thấy trên thực tế buồng trứng của chuột đã bị tấn công bởi hệ miễn dịch và các cơ quan khác ở những con chuột này cũng bị tấn công.⁸ Bây giờ chúng ta biết rằng đó là do các tế bào miễn dịch (đặc biệt là tế bào T) có khả năng tấn công các tế bào và mô khỏe mạnh thường bị tiêu diệt trong tuyến ức. Ở những động vật đã cắt bỏ tuyến ức từ nhỏ, các tế bào T tự phản ứng không bị phá hủy, dẫn đến bệnh tự miễn.

Ở tuổi hai mươi sáu, Sakaguchi gia nhập phòng thí nghiệm của Nishizuka, nơi khám phá ra phát hiện này. Đối với đề tài nghiên cứu tiến sĩ của mình, ông đã thực hiện cùng một thí nghiệm, loại bỏ tuyến ức của chuột, nhưng sau đó đi sang hướng khác để thực hiện một khám phá quan trọng. “Tôi không nhớ chính xác rằng mình có bị kích thích hay không nữa,” ông nhớ lại,⁹ vì phải mất ba năm, từ năm 1979 đến năm 1982, để thực hiện thí nghiệm. Đầu tiên ông phải tạo ra nhiều loại thuốc thử cần thiết – kháng thể để đánh dấu các loại tế bào T cụ thể, v.v... – mất hơn một năm, và sau đó mỗi thí nghiệm mất vài tuần, trong khi chờ đợi xem điều gì sẽ xảy ra với mỗi con chuột ông áp dụng trị liệu. Nhiều năm nỗ lực được cô đọng thành đôi dòng kết quả mang đầy kịch tính: đầu tiên, những con chuột bị cắt bỏ tuyến ức và chúng phát triển bệnh tự miễn như quan sát trước đó. Sau đó, những con chuột này được tiêm tế bào miễn dịch từ một con chuột khỏe mạnh (cùng chủng) và thật đáng kinh ngạc, điều này đã ngăn chặn bệnh tự miễn.¹⁰ Chuột có thể được tiêm một liều tế bào miễn dịch trước hoặc sau khi tuyến ức của chúng bị loại bỏ, và bệnh tự miễn đã bị ngăn chặn trong cả hai cách. Nói cách khác, Sakaguchi đã phát hiện ra một phương pháp chữa trị bệnh tự miễn mà trước đây không thể tránh khỏi.

Đây là một khám phá xuất sắc, đặc biệt đối với một luận án tiến sĩ thường dành cho việc đáp ứng yêu cầu bằng cấp hơn là được ca ngợi như một bước tiến quan trọng. Nhưng nó đã không trở thành bước đột phá có thể được thông tin ngay tới quá trình thực hành y khoa như Sakaguchi biết, bởi vì các tế bào miễn dịch không thể dễ dàng được truyền từ người này sang người khác (sự khác biệt di truyền gây khó khăn cho việc này ở người, trong khi nó dễ dàng giữa những con chuột lai) và, trong thí nghiệm của ông, những con chuột mắc bệnh tự miễn thông qua các biện pháp phi tự nhiên – một can thiệp phẫu thuật để loại bỏ tuyến ức của chúng. Thay vì là một bước đột phá trong y học, tầm quan trọng của thí nghiệm Sakaguchi có tính khoa học: ông đã chỉ ra rằng trong số các tế bào miễn dịch của một con chuột khỏe mạnh, phải có một

số loại bỏ các đáp ứng miễn dịch và có thể ngăn chặn bệnh tự miễn.

Mỗi khoảnh khắc trong lịch sử đều có lịch sử riêng của nó. Ý tưởng rằng một số loại tế bào miễn dịch có thể ở đó để ngăn chặn, thay vì bắt đầu, một đáp ứng miễn dịch đã xuất hiện trước đó. Trong thập niên 1960 và đầu thập niên 1970, nỗ lực tìm hiểu hệ miễn dịch của chúng ta được thúc đẩy bởi các phương pháp cho phép tách các loại tế bào miễn dịch khác nhau. Các phương pháp này rất thô sơ theo tiêu chuẩn ngày nay, nhưng tại thời điểm đó, các loại tế bào miễn dịch khác nhau đã có thể được tách ra rồi trộn lại với nhau để kiểm tra xem những sự kết hợp khác nhau có phản ứng với mầm bệnh hay phân tử từ mầm bệnh không. Điều này dẫn đến những khám phá về cách các tế bào miễn dịch giúp đỡ lẫn nhau và, như chúng ta đã thảo luận trong Chương 2, dẫn đến việc phát hiện ra tế bào đuôi gai rất quan trọng trong việc khởi động một phản ứng. Đầu thập niên 1970, một số nhóm nghiên cứu trên thế giới phát hiện ra rằng việc bổ sung một số loại tế bào miễn dịch sẽ ức chế, chứ không tăng cường đáp ứng.¹¹ Richard Gershon, làm việc tại Đại học Yale với trợ lý Kazunari Kondo, đã công bố quan sát của họ về điều này trên tạp chí *Immunology* của Anh, sau khi được một đồng nghiệp khuyên rằng đây là một tạp chí “có xu hướng xem xét dữ liệu không chính thống”.¹²

Ý tưởng rằng một số tế bào có thể ngăn chặn đáp ứng miễn dịch đã gây tranh cãi ngay từ đầu. Đặc biệt có vấn đề là việc Gershon phát hiện ra rằng các tế bào có thể làm điều này là tế bào T, rất giống loại tế bào miễn dịch được xác minh chắc chắn là có khả năng tăng cường đáp ứng miễn dịch. Gershon đề xuất rằng phải có một số tế bào T hoạt động khác với các tế bào T bình thường và ông đã đặt ra thuật ngữ “tế bào T ức chế” để mô tả những tế bào có thể đóng vai trò ngăn chặn đáp ứng miễn dịch thay vì giúp đỡ.¹³ Một thập niên sau, thí nghiệm của Sakaguchi đã giúp minh chứng cho ý tưởng của Gershon – và giúp mở rộng nó, cho thấy các tế bào miễn dịch ức chế có thể đặc biệt quan trọng trong việc ngăn ngừa bệnh tự miễn. Nhưng Sakaguchi đã không sử dụng thuật ngữ của Gershon, các tế bào T ức chế. Ông gọi chúng là các tế bào ngăn ngừa tự miễn, vì ông không chắc rằng liệu các tế bào ông sử dụng có giống như các tế bào mà Gershon đã mô tả.¹⁴ Họ có thể gặp nhau để thảo luận về nó, nhưng thật đáng buồn là điều đó đã không xảy ra. Ngay sau khi kết quả của Sakaguchi được công bố, Gershon đáng lẽ đã được tận hưởng đỉnh cao trong sự nghiệp khoa học của mình nhưng cuộc đời của ông đã bị cắt ngắn bởi bệnh ung thư phổi. Ông qua đời ở tuổi năm mươi, khi con gái của ông, Alexandra, mới lên một.¹⁵

Cáo phó của Gershon trên tờ *New York Times* đã ví việc phát hiện ra mặt khác của hệ miễn dịch với việc trông thấy phía bên kia của mặt trăng.¹⁶ Gershon, Sakaguchi và những người khác đã được ăn mừng trong thoáng chốc vì ý tưởng cho rằng hệ miễn dịch cần một cái gì đó để ngăn chặn là một logic mạnh mẽ.¹⁷ Nhưng thành tựu của họ không được coi là hoàn thiện vì có nhiều cách khác để giải thích những gì họ quan sát được. Chẳng hạn, một cách giải thích khác cho thí nghiệm của Sakaguchi là thay đổi hệ miễn dịch do phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức có thể cho phép virus phát triển.¹⁸ Nếu các triệu chứng không phải do bệnh tự miễn mà thay vào đó là do virus gây ra thì không có gì đáng ngạc nhiên khi việc tiêm tế bào T từ một con chuột khỏe mạnh giúp ngăn chặn vấn đề bằng cách chống lại virus. Sakaguchi cảm thấy tự tin rằng điều này không xảy ra, nhưng ông cũng không thể chính thức loại trừ khả năng này.¹⁹

Trở ngại chính ngăn cản các vấn đề như thế này được giải quyết là việc không phải bất kỳ ai cũng có thể tách các tế bào T ức chế khỏi các tế bào T bình thường. Các phương pháp sẵn có tính đến thời điểm đó còn quá thô sơ. Nhớ lại cách phát hiện ra các tế bào đuôi gai, được thảo luận trong Chương 2, chúng chỉ được chấp nhận rộng rãi sau khi các tế bào có thể được phân lập và sau đó cho thấy có các đặc tính ở trên và khác biệt với các loại tế bào miễn dịch khác. Nếu không có cách để xác định và phân lập các tế bào T ức chế, thật khó để chứng minh sự tồn tại của chúng, chứ đừng nói đến hiểu hoạt động của chúng. Nhưng điều đó đã không ngăn cản được những suy đoán của các nhà khoa học.

Tất cả các loại ý tưởng đã được đề xuất về cách các tế bào T ức chế hoạt động – về cách các loại tế bào T khác nhau có thể tương tác với nhau hay làm thế nào các kháng thể có thể gắn vào nhau. Nhìn nhận lại, từ giữa thập niên 1970 đến giữa thập niên 1980, giai đoạn này dường là Thời kỳ Tăm tối trong việc nghiên cứu hệ miễn dịch, vì trong khi có rất nhiều ý tưởng phức tạp về cách hệ thống có thể hoạt động, thì không có công cụ nào thực sự hiệu quả để xác định và thao tác trên các gen và protein cần thiết để kiểm tra chúng. Các lý thuyết được xây dựng giống như các kế hoạch thiếu chắc chắn. Nhiều từ mới đã được phát minh – *idiotypes*, *epitypes* và *paratopes* – mà hiện nay không ai sử dụng. Và cũng thật khó để có thể theo dõi nhiều bài báo được viết trong thời kỳ này. Như L. P. Hartley đã viết, “Quá khú là một vùng đất xa lạ: họ làm những việc khác biệt ở đó.”²⁰

Cuối cùng, các phương pháp mới cho phép các nhà khoa học tiến hành chính xác hơn – và các tế bào T ức chế đã bị tóm lấy trong

vòng cuốn của các ý tưởng tiếp theo. Có một giai đoạn đặc biệt tai hại là vào năm 1983, một khu vực của bộ gen được cho là kiểm soát chức năng của các tế bào T ức chế đã được chứng minh là không tồn tại.²¹ Niềm tin vào các tế bào T ức chế đã sụp đổ. Các phòng thí nghiệm mải mê nghiên cứu các tế bào này thấy khó có thể duy trì nguồn tài trợ của mình.²² Sự ức chế trở thành một từ bẩn thỉu: chủ đề này đồng nghĩa với khoa học xấu và biện giải quá mức dựa trên lượng dữ liệu ít ỏi.²³ “Không lĩnh vực nào của miễn dịch học lại có ít sự tín nhiệm hơn tế bào T ức chế,” các nhà khoa học đã viết như vậy vào năm 1992.²⁴

Điều này chắc chắn làm tăng thêm tầm quan trọng của những thành tựu mà nhóm nhỏ các nhà nghiên cứu vẫn kiên trì theo đuổi. Tôi đã từng hỏi Sakaguchi điều gì đã khiến ông tiếp tục, sự tự tin bên trong của ông đến từ đâu? Ông ta trả lời, thực tế, rằng ông chỉ không tin rằng các tế bào mà ông nghiên cứu là cùng loại tế bào với những gì mà người khác gọi là tế bào T ức chế. Nhiều đặc điểm được gán cho các tế bào T ức chế dường như không phù hợp với các tế bào mà phòng thí nghiệm của ông đã nghiên cứu, điều đó có nghĩa là ông đã không bị cản trở bởi giai đoạn “thiếu gen” năm 1983. Sự tự tin của Sakaguchi không đến từ sự kiêu ngạo, cái tôi hay từ một người cố vấn tĩnh tâm nào cả, nó đến từ dữ liệu ông có trong phòng thí nghiệm của mình.

Một lần nữa, lại là công nghệ mới giúp mọi thứ tiến lên, như thường thấy. Các công cụ được phát triển để có thể đánh dấu các loại tế bào T khác nhau với độ chính xác cao hơn, phân loại chúng theo các phân tử khác nhau mà chúng có trên bề mặt. Khi công nghệ mới mở ra một cánh cửa, việc nhiều hơn một phòng thí nghiệm phát hiện ra những gì ở bên kia cùng thời điểm là điều phổ biến. Trong trường hợp này, nó đã dẫn đến một thí nghiệm quan trọng được thực hiện vào năm 1993 bởi hai nhóm khác nhau làm việc độc lập.

Nói theo cách riêng của mình, Fiona Powrie từng theo đuổi một “tâm nhìn đi du lịch toàn cầu” với việc trở thành một kế toán viên trước khi cô quyết định rằng nghiên cứu y học là nghề nghiệp thực sự của cô. Sự thay đổi suy nghĩ của cô được thúc đẩy một phần bởi cái chết của mẹ cô vì bệnh tự miễn, lupus.²⁵ Trong chương trình nghiên cứu sinh tại Đại học Oxford, thực hiện trong phòng thí nghiệm của nhà miễn dịch học người Anh Don Mason, cô nhận thấy những con chuột bị loại bỏ một số tế bào T sẽ phát triển một bệnh tự miễn.²⁶ Sau khi hoàn thành chương trình học tiến sĩ, cô chuyển đến Palo Alto, California, để làm việc tại một viện thuộc sở hữu của công ty Schering-Plow có trụ sở tại Mỹ, và

đã thấy rằng dự án mà cô được phân công để đảm nhiệm không thú vị bằng nội dung nghiên cứu trong giai đoạn tiến sĩ của cô. Theo kế hoạch của riêng mình, cô quyết định kiểm tra xem liệu chuột có phát triển bệnh tự miễn hay không nếu một số tế bào T của chúng bị loại bỏ.²⁷ Vào thời điểm đó, cô không biết rằng các nhà nghiên cứu tại một công ty khác, Immunex, cũng có ý tưởng tương tự.

Chìa khóa cho sự tiến bộ mà cả hai nhóm đã thực hiện là tách các tế bào T của chuột thành hai loại. Một nhóm các tế bào T – chính thức được gọi là các tế bào T non (naïve T cell) – bao gồm các tế bào đã sẵn sàng và có khả năng bảo vệ được đưa vào hoạt động nếu thụ thể của chúng thấy tương thích với một mối đe dọa mới dù chưa gặp phải mầm bệnh như vậy. Nhóm tế bào T thứ hai bao gồm những tế bào đã được “bật sẵn” và được sử dụng trong cơ thể. Nhóm thứ hai này bao gồm một tập hợp các tế bào T với các công việc khác nhau, bao gồm cả các tế bào T còn sót lại sau khi bị nhiễm trùng để cung cấp khả năng miễn dịch mạnh hơn khi cùng một loại mầm bệnh tấn công lại, và các tế bào T ức chế, được kích hoạt bởi chính các thành phần của cơ thể. Các nhà nghiên cứu đã chuyển từng nhóm tế bào miễn dịch vào các nhóm chuột khác nhau, tất cả chúng đã được biến đổi gen để làm thiếu đi tế bào T của chính chúng, do đó các tế bào T duy nhất có trong chuột là những tế bào được truyền vào.

Họ phát hiện ra rằng trong nhóm đầu tiên, các tế bào T non, những tế bào chưa từng được kích hoạt trước đó, nếu không có tế bào T ức chế, sẽ kích hoạt và tấn công mô khỏe mạnh của chuột, do đó chúng bị viêm tự miễn trong đường ruột. Điều này chứng minh, mặc dù trong tình huống không tự nhiên này, rằng các tế bào T bình thường có thể tấn công các mô khỏe mạnh và gây ra bệnh tự miễn. Nếu những con chuột này sau đó được tiêm một nhóm tế bào T thứ hai, bệnh tự miễn được ngăn chặn.²⁸ Điều này phù hợp với ý tưởng cho rằng những tế bào T chịu trách nhiệm chống mầm bệnh cũng có khả năng tấn công cơ thể, gây ra bệnh tự miễn, nhưng các tế bào T khác – các tế bào T ức chế – có thể ngăn chặn điều này. Việc hai nhóm nghiên cứu của Mỹ công bố kết quả của họ trong vòng vài tháng đã xác nhận ngay lập tức phát hiện này.²⁹

Trong khi đó ở Nhật Bản, Sakaguchi đã phát hiện ra một cách chính xác hơn để xác định các tế bào T ức chế. Thay vì nhóm các tế bào dựa theo trạng thái chúng được kích hoạt trước đó hay không, ông đã phát hiện ra, vào năm 1995, rằng các tế bào T ức chế có hàm lượng protein thụ thể cytokine đặc biệt cao trên bề

mặt.³⁰ Ông đã sử dụng thông tin đó để loại bỏ nhóm các tế bào T này khỏi hệ miễn dịch của chuột.³¹ Để làm điều này, các tế bào T được lấy từ một con chuột và những tế bào có protein thụ thể đặc biệt đó bị loại bỏ. Sau đó, các tế bào T còn lại được tiêm vào một con chuột thứ hai, đã được thiết kế để sinh trưởng trong điều kiện thiếu các tế bào T của chính nó. Con chuột thứ hai này bây giờ bị bệnh tự miễn. Điều này có nghĩa là việc loại bỏ các tế bào T ức chế khỏi hệ miễn dịch của chuột là đủ để gây bệnh. Điều này hỗ trợ trực tiếp cho ý tưởng lớn của Sakaguchi: rằng sự bất thường ở các tế bào T ức chế có thể là nguyên nhân của nhiều loại bệnh tự miễn khác nhau.

Ethan Shevach tại Viện Y tế Quốc gia Mỹ đã đọc thí nghiệm trong công bố của Sakaguchi và không biết làm gì với nó. Ông từng là một người phản đối mạnh mẽ ý tưởng về các tế bào T ức chế, nhưng dường như thí nghiệm này là một bước đột phá nổi bật. Ông yêu cầu một người mới đến phòng thí nghiệm của mình, Angela Thornton, lặp lại kết quả nghiên cứu của Sakaguchi. Một sự đồng tình hay phản đối từ nhóm của Shevach sẽ là một tín hiệu quan trọng đối với cộng đồng miễn dịch chính thống rằng những kết quả của Sakaguchi đáng được tôn vinh hay lên án.

Thornton xác nhận mọi thứ Sakaguchi đã làm là đúng. Và với điều đó, Shevach đã thay đổi suy nghĩ về sự tồn tại – và tầm quan trọng sống còn – của các tế bào T ức chế.³² Rất tin tưởng vào tầm quan trọng của chúng, ông đã chuyển phần lớn các nỗ lực nghiên cứu trong nhóm của mình sang nghiên cứu các tế bào này.³³ Shevach rất được kính trọng – vào thời điểm đó, ông là tổng biên tập *Journal of Immunology*³⁴ – và nổi tiếng là người quyết liệt chống lại ý tưởng về các tế bào T ức chế, nên việc ông thay đổi suy nghĩ về chúng đã khiến mọi người chú ý. Sakaguchi nhớ lại rằng rất nhiều người, đặc biệt là ở Mỹ, đã chú ý nhiều hơn đến công việc của ông sau sự thay đổi này.³⁵

Vào năm 1998, Shevach và Sakaguchi đều cho thấy rằng các tế bào T ức chế cũng có thể ức chế các đáp ứng miễn dịch trong đĩa nuôi cấy.³⁶ Những thí nghiệm này đơn giản hơn và dễ giải thích hơn so với những thí nghiệm được thực hiện trên động vật và chúng đã giúp thuyết phục thêm nhiều nhà khoa học tin rằng tế bào T ức chế thực sự tồn tại. Nhưng vẫn còn một vấn đề. Tất cả các nghiên cứu cho đến nay đều được tiến hành trên động vật, hoặc với các tế bào động vật, và chưa có nghiên cứu nào khẳng định điều đó trên người. Điều này có lẽ đơn giản là vì có rất ít nhóm đang nghiên cứu các tế bào T ức chế, kết quả là những hoài nghi về sự tồn tại của chúng là quá lâu.³⁷ Cuối cùng, vào năm 2001 – ba thập niên

sau khi ý tưởng về các tế bào T ức chế lần đầu tiên xuất hiện – sáu nhóm khác nhau đã xác định các tế bào T trên người cùng một lúc.³⁸

Nhìn lại, có vẻ kỳ lạ là các tế bào T ức chế đã bị rơi vào quên lãng quá lâu. Khi một số dự đoán về các tế bào T ức chế hóa ra là sai, có vẻ như cộng đồng khoa học đã tỏ ra chẳng màng quan tâm.³⁹ Vấn đề chính là các phương pháp không sẵn có để phân lập các tế bào T ức chế để từ đó chúng có thể được nghiên cứu một cách chi tiết. Nhưng quan điểm của riêng tôi là có một vấn đề khác đã góp phần gây ra sai lầm này: các nhà khoa học của thời đại đã quá vội vã đưa ra nhận định. Sự phức tạp của hệ miễn dịch có nghĩa là bây giờ chúng ta biết rằng chúng ta không thể mong đợi mọi diễn giải của mọi thí nghiệm là chính xác. Chúng ta đã nhận thức rõ hơn về “năng lực hạn chế của mình để có được mọi thứ ngay trong mọi báo cáo”, theo nhận định của Ron Germain, một trong những đồng nghiệp của Shevach tại Viện Y tế Quốc gia.⁴⁰ Khi kiến thức khoa học của chúng ta trưởng thành, tâm lý xã hội của cộng đồng khoa học cũng trưởng thành cùng với nó.

Vào thời điểm các tế bào T ức chế tồn tại trên người được chấp nhận rộng rãi, cái tên “tế bào T ức chế” đã được sử dụng với hàm nghĩa chỉ sự nguy khoa học trong hơn một thập niên. Mọi thứ đã thay đổi; một tên mới cho một khối đầu mới. Từ đây trở đi, những tế bào này được gọi là tế bào T điều tiết, hay Tregs (được gọi là T-regs, giống như khủng long bạo chúa T-rex).⁴¹ Sau nhiều thập niên được nhìn nhận như những cái bóng vô hình, tế bào T điều tiết cuối cùng đã trở thành tiêu điểm và được chấp nhận như một phần quan trọng trong hệ miễn dịch của chúng ta: những vệ binh dải ngân hà.⁴²

*

Bước nhảy vọt tiếp theo trong sự hiểu biết của chúng ta về các tế bào T điều tiết và bệnh tự miễn có nguồn gốc từ một nguồn bất thường: Dự án Manhattan. Để đối phó với sản phẩm thành công của dự án Manhattan – vũ khí hạt nhân đầu tiên trên thế giới, Viện thí nghiệm Di truyền Động vật có vú được thành lập vào năm 1947 tại Viện thí nghiệm Quốc gia Oak Ridge để tìm hiểu các mối nguy hiểm của phóng xạ. Điều này tiến triển trở thành một nỗ lực nghiên cứu to lớn kéo dài gần sáu mươi năm. Vào thời kỳ đỉnh cao, Tòa nhà 9210, được gọi là Nhà Chuột, đã sử dụng sáu mươi sáu phòng để chứa tổng cộng 36.000 lồng, mỗi lồng chứa từ một đến sáu con chuột trưởng thành cùng giới tính.⁴³ Có lần người đứng đầu viện, Bill Russell, đã xếp những chiếc lồng chuột

lên một chiếc Ford cũ và lái xe đến một địa điểm thử nghiệm bom nguyên tử ở Nevada. Những con chuột bị bỏ lại trong các buồng phơi nhiễm trên sa mạc khi một quả bom được thử nghiệm. Sau đó, ông đưa những con chuột nhiễm phóng xạ trở lại Oak Ridge, nơi những đột biến gen của chúng được phân tích.⁴⁴ Hậu duệ của những con chuột này, và những con tiếp xúc với các loại phóng xạ hay đột biến khác, được sử dụng trong vô vàn thí nghiệm trên khắp các phòng thí nghiệm. Bạn có thể có quan điểm riêng của mình rằng việc này là vô nhân đạo hay cần thiết hay cả hai. Nhưng nó là những gì đã xảy ra và nó giúp chúng ta hiểu về những rủi ro của phóng xạ cũng như nhóm chuột đó trở thành nguồn để nghiên cứu như là mô hình của các rối loạn di truyền ở người.

Một trong những đàn chuột nổi tiếng nhất tại Oak Ridge được sinh ra vào năm 1949. Những con chuột này đã không bị phơi nhiễm với bất kỳ nguồn bức xạ hay đột biến nào, nhưng, tình cờ, trong số tất cả các động vật được nhân giống tại cơ sở, những con chuột này đã được sinh ra với thứ gì đó rõ ràng là sai. Các cơ quan nơi tập hợp các tế bào miễn dịch được mở rộng và những con chuột này chết sớm. Năm 1991, người ta phát hiện ra rằng vấn đề với những con chuột này là chúng bị bệnh tự miễn thể nặng.⁴⁵ Đây là thời gian trước khi phân tích di truyền trở nên dễ dàng và phải mất sáu năm nữa để một vùng gen sơ sài được xác định là bị đột biến ở những con chuột này. Có hai mươi gen khác nhau trong khu vực này và gen cuối cùng được thử nghiệm hóa ra là gen duy nhất đã được biến đổi để tạo ra những con chuột mắc bệnh tự miễn.⁴⁶ Đó là một gen có tên là hộp đầu nĩa P3, được gọi là Foxp3 (Fox-P-3, cái tên công kênh đến từ một gen liên quan đến nghiên cứu đầu tiên ở ruồi giấm có đột biến dẫn đến loài côn trùng này có hình dạng đầu nĩa). Một đoạn DNA nhỏ đã được đưa vào gen này một cách tình cờ, ngăn chặn hoạt động của gen và gây ra bệnh tự miễn.⁴⁷

Một tác động mạnh mẽ như vậy trên động vật có nghĩa là có khả năng đột biến gen tương tự ở người cũng sẽ dẫn đến bệnh tật, và không mất nhiều thời gian để chứng minh điều này là đúng. Đột biến trong gen Foxp3 ở người được xác định ở những bệnh nhân mắc hội chứng 200 Daniel M. Davis hiếm gặp có tên là IPEX (viết tắt của rối loạn miễn dịch, bệnh đa nang, bệnh lý ruột, hội chứng liên kết X).⁴⁸ Hội chứng này – hiếm gặp đến nỗi mức độ phổ biến của nó không được biết – được đặc trưng bởi sự tấn công tự miễn dịch áp đảo trên một số cơ quan.

Câu hỏi quan trọng là tại sao? Vai trò của gen Foxp3 là gì mà sự rối

loạn chức năng của nó gây ra bệnh tự miễn? Một manh mối cho thấy các triệu chứng của hội chứng IPEX tương tự như bệnh tự miễn phát triển ở chuột khi các tế bào T điều tiết của chúng đã bị loại bỏ.⁴⁹ Điều này dẫn đến ý tưởng rằng có lẽ gen *Foxp3* và tế bào T điều tiết liên quan đến nhau bằng cách nào đó.

Năm 2003, ba nhóm nghiên cứu – Sakaguchi ở Nhật Bản và hai nhóm nghiên cứu ở Mỹ, do Alexander Rudensky và Fred Ramsdell⁵⁰ dẫn đầu – đã phát hiện ra rằng hoạt động của gen *Foxp3* không chỉ liên quan tới các tế bào T điều tiết, nó còn rất cần thiết cho sự phát triển và hoạt động của chúng.⁵¹ Trên thực tế, hoạt động của gen này có khả năng thay đổi tế bào T bình thường thành tế bào T điều tiết, chuyển đổi mục đích của tế bào từ tăng cường sang làm giảm đáp ứng miễn dịch. Bản thân điều này đã là một khám phá đầy đột phá: rằng chỉ bằng một gen duy nhất, được bật hay tắt, có thể thay đổi bản chất của tế bào. *Foxp3* là một gen vô cùng mạnh mẽ như vậy là vì nó đảm nhiệm vai trò mã hóa một protein trực tiếp điều khiển hoạt động của khoảng 700 gen khác.⁵² Nó là một trung tâm trong mạng lưới, một gen điều khiển chính.

Với phát hiện này, nghiên cứu về các tế bào T điều tiết đã bùng nổ. *Foxp3* là một dấu hiệu đáng tin cậy hơn nhiều về các tế bào này so với bất kỳ thứ gì được sử dụng trước đây và điều này cho phép các tế bào T điều tiết được theo dõi, phân lập và nghiên cứu một cách có hệ thống. Nghiên cứu theo sau cho thấy các tế bào T điều tiết chống lại các đáp ứng miễn dịch không mong muốn theo nhiều cách. Chúng tiết ra các cytokine làm giảm các đáp ứng miễn dịch cục bộ và chúng có thể tắt hoạt động của một tế bào miễn dịch khác chỉ bằng một cú chạm. Một nơi trong cơ thể mà các tế bào T điều tiết đặc biệt phong phú là ruột. Ở đây, hệ miễn dịch phải đặc biệt tinh nhuệ trong việc phân biệt những gì có hại và những gì vô hại, để phân biệt “cá hồi/salmon với vi khuẩn salmonella”, như Powrie nói.⁵³

Ngoài ra, các tế bào T điều tiết trong ruột có lẽ đảm nhiệm công việc khó khăn nhất trong hệ miễn dịch. Thông thường, hệ miễn dịch nên phản ứng chống lại vi khuẩn được tìm thấy trong cơ thể, nhưng trong ruột, các tế bào điều tiết có nhiệm vụ ngăn chặn mọi phản ứng bất lợi đối với vi khuẩn có lợi sống ở đó, hệ vi sinh đường ruột. Những vi khuẩn này giúp tiêu hóa các phân tử thực vật khó tiêu, chiết xuất chất dinh dưỡng và tổng hợp vitamin, tất cả để đổi lấy một nơi để sống. Đây là mối quan hệ cộng sinh mà hệ miễn dịch của chúng ta phải bảo tồn, chứ không phản ứng chống lại.

Trên thực tế, hệ miễn dịch không chỉ giữ gìn mối quan hệ này mà còn giúp định hình nó. Ruột rất phức tạp: có hàng nghìn tỉ vi khuẩn ở đó – nhiều như số tế bào trong toàn bộ cơ thể người⁵⁴ – sống, chết, cạnh tranh và hợp tác. Thêm vào đó là số lượng virus và nấm chưa được nói đến trong ruột của chúng ta, đối tượng mà chúng ta còn biết rất ít. Đó là một vũ trụ bên trong khác nhau giữa người này và người khác, thay đổi trong giai đoạn dậy thì, mang thai và dường như trong mọi trạng thái sinh lý hay bệnh lý khác.⁵⁵ Hệ vi sinh đường ruột của chúng ta thậm chí có thể thay đổi mỗi khi chúng ta ăn hoặc đại tiện, và hệ miễn dịch phải có khả năng chịu đựng sự thay đổi này trong khi vẫn có thể xây dựng một hệ thống phòng thủ mạnh mẽ khi cần thiết. Nếu hệ miễn dịch bỏ qua một mối đe dọa, chúng ta sẽ đứng trước nguy cơ các bệnh có thể bị mắc do mầm bệnh trong thức ăn hay đồ uống; nguy hiểm không kém là nếu hệ miễn dịch phản ứng quá mức với vi khuẩn đường ruột của chúng ta, tình trạng viêm có thể gây ra bất cứ điều gì từ khó chịu nhẹ đến bệnh ruột mạn tính.

Để điều chỉnh hành vi một cách phù hợp và duy trì các vi khuẩn khác nhau trong ruột khi cần thiết, hệ miễn dịch bật và tắt để đáp ứng với các phân tử nhỏ được gọi là các chất chuyển hóa, là sản phẩm phụ từ sự sao chép và tăng trưởng của vi khuẩn đường ruột.⁵⁶ Các chất chuyển hóa từ vi khuẩn mong muốn làm giảm độ nhạy cảm của các tế bào miễn dịch, chống lại xu hướng hoạt hóa với sự hiện diện của vi khuẩn.⁵⁷ Tương tự, nếu nồng độ chất chuyển hóa từ vi khuẩn ưa thích giảm thì hệ miễn dịch coi đây là một dấu hiệu cho thấy vi khuẩn không mong muốn, có thể gây hại đã bắt đầu thay thế hệ thực vật khỏe mạnh bình thường. Hệ miễn dịch sau đó hành động để bảo vệ chúng ta và vi khuẩn đường ruột của chúng ta. Theo cách này, hệ miễn dịch của chúng ta không chỉ bảo vệ chúng ta khỏi bệnh tật; nó trực tiếp duy trì sự cộng sinh quan trọng giữa chúng ta và vi khuẩn xâm chiếm.

Hệ miễn dịch đường ruột cũng giám sát các vấn đề một cách trực tiếp – bằng cách cảm nhận các phân tử hoạt động bình thường bên trong tế bào trong các điều kiện bình thường hay các phân tử mà sự hiện diện trong ruột cảnh báo hệ thống về việc các tế bào đã bị vỡ, ví dụ như khi vi khuẩn hay virus rời khỏi tế bào. Các phân tử như vậy thường không liên quan gì đến hệ miễn dịch khi chúng ở trong tế bào – chúng có thể rất quan trọng với các tế bào để sao chép hay di chuyển⁵⁸ – nhưng một khi thoát ra ngoài chúng hoạt động như một tín hiệu đáng ngại báo rằng có vấn đề ở đó và chúng được gọi là các chất báo động.

Những khám phá này phù hợp với một ý tưởng lớn được Polly

Matzinger, giám đốc của “Bộ phận tế bào T dung nạp và ghi nhớ” tại Viện Y tế Quốc gia Mỹ đề xuất gần một thập niên trước khi mối liên hệ giữa Foxp3 và các tế bào T điều tiết được thiết lập.

Matzinger đã suy nghĩ sâu sắc về gợi ý của Janeway, vào năm 1989, rằng hệ miễn dịch không thể chỉ hoạt động để phát hiện những thứ xa lạ với cơ thể mà phải phát hiện mầm bệnh một cách cụ thể. Bà nhận thấy không nhất thiết phải như vậy: cơ thể không cần phải kích hoạt đáp ứng miễn dịch để đáp ứng với bất kỳ virus hay mầm bệnh nào; nó chỉ cần đáp ứng với mầm bệnh gây hại. Matzinger kết luận là một hệ miễn dịch hiệu quả chỉ cần bảo vệ chống lại những thứ nguy hiểm,⁵⁹ và bà đề xuất một nguyên tắc chung rằng hệ miễn dịch hoạt động bằng cách cảm nhận tổn thương đối với cơ thể.⁶⁰

Công bố của bà về ý tưởng này vào năm 1994 đã gây ra một cuộc tranh luận gay gắt.⁶¹ Một bên tuyên bố rằng luận văn của bà cũng mang tính cách mạng như cuộc cách mạng của Copernic ở thế kỷ 16, đã chối bỏ việc Trái đất là trung tâm của vũ trụ. Những người khác vặn lại rằng “không biết làm thế nào mà những suy luận và kết luận của các tác giả có thể vượt qua đánh giá của các nhà khoa học phản biện”.⁶² Một số sự phản đối như vậy có thể là do Matzinger đến với khoa học với nền tảng khác với bình thường, bà đã làm việc như một nghệ sĩ chơi nhạc jazz và là một người phục vụ tại một câu lạc bộ Playboy ở Denver.⁶³ Và bà có tiếng là tinh nghịch: một trong những bài báo khoa học của bà, được công bố trên một trong những tạp chí khoa học tốt nhất thế giới, có tên chú chó cưng của bà cũng xuất hiện trong vai trò là đồng tác giả.⁶⁴

Kết quả là, bà đã bị cấm đăng bài ở tạp chí đó trong mười lăm năm tiếp theo – cho đến khi người chủ biên qua đời. Khi Viện Y tế Quốc gia lần đầu cân nhắc bà cho vị trí thành viên thường trực, họ đã kết luận rằng vấn đề xuất hiện trong vai trò đồng tác giả của chó là không gian lận vì chú chó đã đến phòng thí nghiệm và đã thực hiện nghiên cứu không kém gì một số đồng tác giả trên các bài báo khác.

Ngày nay, ý tưởng của Matzinger ít gây tranh cãi hơn: có rất nhiều bằng chứng cho thấy các đáp ứng miễn dịch trong ruột và những nơi khác được điều khiển và định hình bởi mô bị tổn thương. Quan điểm riêng của tôi là điều này có nghĩa rằng ý tưởng của bà sẽ trực tiếp thay thế các ý tưởng khác về cách hệ miễn dịch hoạt động. Thay vào đó, chúng ta không mong hệ miễn dịch làm mọi thứ để phù hợp với bất kỳ nguyên tắc bao trùm nào. Hệ thống phân biệt giữa tự thân cơ thể và không tự thân, phát hiện mầm bệnh, phản ứng với các mối nguy hại, và thực hiện tất cả những

điều này đồng thời – và lộn xộn. Hệ miễn dịch sử dụng một tập hợp các cơ chế mà không một nguyên tắc nào có thể bao trùm hoàn toàn.⁶⁵

Như một ví dụ về mức độ phức tạp của mọi thứ: một loại chất bảo động được giải phóng khi niêm mạc ruột bị phá hủy kích hoạt các tế bào T điều tiết thay vì các tế bào T bình thường. Điều này sẽ giúp tắt hệ miễn dịch thay vì bật nó lên.⁶⁶ Mặc dù hư hại chỉ ra một vấn đề là rất có thể sự nhiễm trùng cần một đáp ứng miễn dịch, nhưng sự hạn chế phản ứng cũng là cần thiết để ngăn hệ miễn dịch vượt khỏi tầm kiểm soát và gây ra nhiều hơn hư hại. Mức độ mà tại đó chất bảo động này làm giảm đáp ứng miễn dịch bị thay đổi bởi mức độ của các phân tử khác, bao gồm cả các cytokine, là dấu hiệu về sự xâm nhập của mầm bệnh.⁶⁷

Một vũ trụ bên trong của các phân tử nhỏ, các chất chuyển hóa, chất bảo động và cytokine, phản ánh sự hiện diện của các vi khuẩn đường ruột, mầm bệnh xâm nhập hay các tế bào bị hư hỏng khác nhau, tất cả đều tác động lên hoạt động của hệ miễn dịch.

Sự pha trộn phức tạp của các yếu tố kích hoạt và ức chế này cũng được điều chỉnh bởi thực phẩm chúng ta ăn. Công việc nổi tiếng nhất mà vi khuẩn đường ruột của chúng ta thực hiện là giúp tiêu hóa chất xơ từ rau quả hay ngũ cốc, mà cơ thể chúng ta sẽ phải vật lộn nếu không có chúng. Chế độ ăn giàu chất xơ có một loạt các tác động tổng thể đến cơ thể, từ giảm huyết áp đến giảm nguy cơ ung thư đại tràng.⁶⁸ Chúng cũng ảnh hưởng đến hệ miễn dịch của chúng ta một cách cụ thể; nhiều phân tử được tạo ra khi vi khuẩn phân hủy chất xơ hòa tan kích thích sản xuất tế bào T điều tiết.⁶⁹ Ít nhất là ở chuột, chế độ ăn nhiều chất xơ làm tăng số lượng tế bào T điều tiết, giúp bảo vệ chống lại bệnh tự miễn.⁷⁰

Để kiểm tra mối quan hệ giữa hệ vi sinh và hệ miễn dịch, các phương pháp đã được phát triển để tạo ra những con chuột có hệ vi sinh bị suy giảm nghiêm trọng, với sự tham gia của các loại kháng sinh liều cao, và không có hệ vi sinh nào cả, liên quan đến quá trình nhân giống không có tất cả các loại mầm bệnh. Loại thứ hai có được sự khác biệt hiếm có của việc có tên khoa học mà nghĩa của nó cũng dễ hiểu trong tiếng Anh thông thường: chuột không mầm bệnh. Chúng được sinh ra và sống trong các hộp nhựa xuyên thấu, đóng kín và được cho ăn qua các cổng thực phẩm được chiếu xạ để tiêu diệt mầm bệnh. Chúng có lẽ là những sinh vật duy nhất trên Trái đất không bị loài nào khác xâm chiếm. Trong cả hai trường hợp, khi hệ vi sinh đường ruột của chuột bị

tiêu diệt hoặc bị loại bỏ, hệ miễn dịch của chúng sẽ thay đổi đáng kể, bao gồm cả việc giảm mạnh số lượng tế bào T điều tiết.⁷¹

Tuy nhiên, chuột có thể sống lâu trong các điều kiện vô khuẩn, không có nghĩa là hệ vi sinh của chúng hoàn toàn không cần thiết. Nó có nghĩa là chuột, con người và tất cả các loài động vật khác đã tiến hóa để sống trong một thế giới đầy vi khuẩn, giống như chúng ta đã tiến hóa để sống trên một hành tinh với chu kỳ sáng và tối hai mươi bốn giờ, và khi điều này thay đổi, các bộ phận trong cơ thể chúng ta, nhất là hệ miễn dịch, bị mất phương hướng.

Có thể là hệ vi sinh trung bình của con người đã thay đổi kể từ khi có vệ sinh hiện đại, bây giờ chúng ta tiếp xúc với mầm bệnh ít hơn nhiều so với loài người chúng ta trong nhiều thế kỷ trước. Chẳng hạn, chúng ít đa dạng hơn trước đây, dẫn đến làm giảm số lượng tế bào T điều tiết trong cơ thể người. Ít tế bào T điều tiết hơn sẽ dẫn đến ít sự kiểm soát hơn trên hệ miễn dịch, điều này có thể giải thích cho sự gia tăng của tất cả các loại dị ứng, bao gồm dị ứng thực phẩm, cũng như các bệnh tự miễn. Điều này cũng phù hợp với “giả thuyết vệ sinh” được đề xuất lần đầu bởi David Strachan, làm việc tại Bệnh viện St George, London. Bằng cách nghiên cứu một cuộc khảo sát trên 17.000 trẻ em sinh vào tháng 3 năm 1958, ông đã tính toán, vào năm 1989, rằng liệu chúng cuối cùng có sốt hay dị ứng trong mối tương quan với quy mô của gia đình nơi chúng sinh ra hay không và đặc biệt là chúng có bao nhiêu anh chị.⁷²

Ông nhận ra rằng, trung bình, nhiễm trùng sẽ xảy ra ít thường xuyên hơn trong các gia đình nhỏ hơn. Điều này khiến ông cho rằng sốt có thể được ngăn chặn bằng cách giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng sớm ở thời thơ ấu. Do đó, điều này khiến ông cho rằng, nói chung, dị ứng có thể trở nên phổ biến hơn với việc tăng cường vệ sinh. Ý tưởng của ông đã dẫn lối cho suy nghĩ của chúng ta về dị ứng kể từ đó.

Tất nhiên, giả thuyết vệ sinh không có nghĩa là các tiêu chuẩn vệ sinh hiện đại có hại cho sức khỏe của chúng ta. Rốt cuộc, chúng đã mang lại sự suy giảm đáng kể các bệnh truyền nhiễm và một số chuyên gia, nếu có, sẽ cho rằng chúng ta nên mang nhiễm trùng hay ký sinh trùng trở lại, những vi sinh vật mà chúng ta đã làm chậm, thậm chí là diệt trừ. Giả thuyết này cũng không có nghĩa là chúng ta nên tắm rửa ít thường xuyên hơn; không có bằng chứng cho thấy việc tắm thường xuyên làm tăng nguy cơ dị ứng hay mắc các vấn đề tự miễn. Mặt khác, lại có bằng chứng cho thấy trẻ em

lớn lên trong các trang trại nhỏ ít có khả năng bị dị ứng. Vì vậy, cái gì đó trong một môi trường “bẩn” dường như hữu dụng với chúng ta, và câu hỏi quan trọng hiện lên: chúng chính xác là cái gì?

Để trả lời điều này, các nhà khoa học đã nghiên cứu hai cộng đồng nông nghiệp tương đối cô lập sống ở Mỹ: người Amish và người Hutterite, có tổ tiên tương tự nhưng khác nhau về khả năng mắc bệnh hen suyễn. Tỷ lệ trẻ em Amish bị hen suyễn tương đối thấp – khoảng 5% – trong khi tỷ lệ mắc hen suyễn ở trẻ em Hutterite cao hơn khoảng bốn lần. Cả hai cộng đồng đều có gia đình lớn, chế độ ăn uống tương tự và trẻ em được tiêm vaccine đầy đủ, nhưng có một điểm khác biệt là người Amish sử dụng các phương pháp canh tác truyền thống trong các trang trại bò sữa hộ cá thể trong khi Hutterite áp dụng phương thức canh tác cơ giới quy mô lớn hơn. Mỗi cộng đồng sống trong một môi trường tương tự nhau nhưng trẻ em Amish sống gần động vật và chuồng của chúng.⁷³ Thực tế là người Amish ít mắc bệnh hen suyễn theo góc nhìn của giả thuyết vệ sinh: sự kích thích hệ miễn dịch bởi các vi khuẩn được tìm thấy trong các trang trại nhỏ có thể là điều bảo vệ người Amish khỏi bệnh hen suyễn.

Để kiểm tra xem có sự khác biệt nào về trạng thái của hệ miễn dịch ở trẻ Amish và Hutterite hay không, một nhóm các nhà nghiên cứu, chủ yếu từ các trường đại học Chicago và Arizona, đã phân tích số lượng các tế bào miễn dịch khác nhau và tìm xem gen nào hoạt động trong các mẫu máu được lấy từ sáu mươi học sinh.⁷⁴ Họ nhận thấy tế bào miễn dịch bẩm sinh của trẻ em Amish, những tế bào đảm nhiệm vai trò nhận biết dấu hiệu mầm bệnh, đang được kích thích liên tục ở mức độ thấp. Nói cách khác, hệ miễn dịch của họ liên tục bị “trêu chọc” bởi sự hiện diện của vi khuẩn.

Để kiểm tra trực tiếp hơn xem liệu vi khuẩn từ các trang trại Amish có thể ảnh hưởng đến bệnh hen suyễn hay không, những con chuột mắc triệu chứng hen suyễn đã được tiếp nhận một lượng bụi mang vi khuẩn từ các nhà ở khu vực Amish và Hutterite. Thật đáng ngạc nhiên, một trong các nhóm nghiên cứu đã đưa ra kết quả – rằng bụi từ nhà ở Amish, chứ không phải từ Hutterite, có thể ngăn chặn các triệu chứng hen suyễn ở chuột.⁷⁵ Phù hợp với giả thuyết vệ sinh, điều này cho thấy vi khuẩn từ các trang trại Amish có thể giúp giải quyết bệnh hen suyễn. Thật không may, kết quả đáng kinh ngạc này không dẫn đến một phương pháp chữa bệnh ngay lập tức. “Chúng tôi chỉ có thể nói nếu đặt một con bò trong nhà của tất cả mọi người thì sẽ không ai bị hen suyễn nữa nhưng tất nhiên điều đó là không dễ dàng,” một

thành viên trong nhóm nghiên cứu đã nói đùa với tờ *Washington Post* như vậy.⁷⁶ Nhưng khi sự hiểu biết của chúng ta sâu sắc hơn, chúng ta có thể phát hiện ra các cách mới để thúc đẩy hệ miễn dịch ngăn chặn bệnh hen suyễn, có lẽ là sử dụng các phiên bản bất hoạt của vi khuẩn có ở bụi từ các trang trại Amish.

Việc sử dụng kháng sinh cũng có liên quan đến việc gia tăng nguy cơ dị ứng. Thuốc kháng sinh tất nhiên rất quan trọng đối với sự sống còn của chúng ta nhằm chống lại nhiễm khuẩn, nhưng chúng đã bị lạm dụng – Chẳng hạn, đối với những người bị nhiễm virus việc sử dụng kháng sinh hoàn toàn vô tác dụng. Ngay cả những người nghĩ rằng họ đã không sử dụng kháng sinh trong một thời gian cũng có thể đã vô tình sử dụng chúng, vì ở một số nơi, thuốc kháng sinh được sử dụng trong nông nghiệp và có thể thấm vào thức ăn và nước uống của chúng ta.⁷⁷ Một hệ quả phổ biến hiện nay là sự gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc. Vì điều này mà các tổ chức y tế trên thế giới đang cố gắng hạn chế sử dụng kháng sinh. Tuy nhiên, một vấn đề còn ít được thảo luận nữa là kháng sinh nhiều khả năng cũng làm tổn hại hệ vi khuẩn đường ruột của chúng ta và thay đổi hệ vi sinh của con người.⁷⁸ Việc sử dụng kháng sinh trên trẻ em hay phụ nữ mang thai có liên quan đến bệnh hen suyễn ở trẻ em nhưng bản thân điều này không chứng minh được việc sử dụng kháng sinh làm tăng nguy cơ mắc bệnh hen suyễn; mối tương quan có thể là do các yếu tố di truyền hay môi trường làm cho các gia đình có liên quan tới cả hen suyễn và nhiễm trùng cần dùng đến kháng sinh.⁷⁹ Hậu quả, nếu có, của việc kháng sinh làm thay đổi hệ vi sinh của ai đó là vẫn chưa rõ ràng.

Thuốc kháng sinh không còn là yếu tố duy nhất có ảnh hưởng đến các vi khuẩn đường ruột của chúng ta; một yếu tố khác cần phải kể đến chính là nơi chúng ta sống. Một nghiên cứu đã so sánh hệ vi sinh của trẻ em ở Phần Lan, Estonia và Nga. Bệnh tự miễn ở trẻ em tương đối phổ biến ở Phần Lan và Estonia nhưng ít xảy ra ở Nga. Tổng số 222 trẻ em – với bảy mươi tư em đến từ mỗi quốc gia – đã được phân tích phân mỗi tháng trong ba năm để xác định hàm lượng vi khuẩn trong hệ vi sinh của chúng. Song song với đó, các bậc cha mẹ điền vào bảng câu hỏi về việc cho con bú, chế độ ăn uống, các hiện tượng dị ứng, nhiễm trùng, tiền sử gia đình và tiền sử dùng thuốc.⁸⁰ Dự án khổng lồ này tiết lộ rằng vị trí địa lý là một yếu tố chính tác động lên hệ vi sinh ở trẻ sơ sinh. Không phụ thuộc vào chế độ ăn uống, hay việc sử dụng kháng sinh hay bất kỳ yếu tố gây nhiễu nào khác, một số loại vi khuẩn tồn tại đặc biệt nhiều ở trẻ em Phần Lan và Estonia, trong khi những loại khác phổ biến hơn ở trẻ em Nga, nhất là trong năm đầu đời hay ở tuổi

lên hai.

Hơn nữa, trong khi một thành phần phân tử của vi khuẩn chiếm ưu thế trong hệ vi sinh của trẻ em Phần Lan và Estonia được biết đến trong vai trò bất hoạt các tế bào miễn dịch của chúng ta, thì phân tử tương ứng ở vi khuẩn phổ biến ở trẻ em Nga, có sự khác biệt nhỏ, có xu hướng ngược lại: hoạt hóa đáp ứng miễn dịch. Điều này phù hợp với ý kiến cho rằng thành phần của vi khuẩn đường ruột ở trẻ có thể tác động đến cách hệ miễn dịch của chúng phát triển – và vi khuẩn phổ biến ở trẻ em Nga có thể giúp bảo vệ, chống lại vấn đề tự miễn, bởi vì quá trình hoạt hóa đáp ứng miễn dịch diễn ra sớm giúp rèn luyện hệ thống đáp ứng một cách thích hợp cho cuộc sống sau này.⁸¹ Một lần nữa, bước tiến khoa học quan trọng này không hoàn toàn đưa chúng ta đến một giải pháp y khoa dễ dàng cho vấn đề dị ứng hay tự miễn. Chúng ta không thể chủ định phơi nhiễm những đứa trẻ khỏe mạnh với một số loại mầm bệnh hay phân tử từ mầm bệnh, khi mà các tác dụng phụ không rõ ràng và nguy cơ chúng bị dị ứng hay tự miễn dịch cũng không rõ ràng. Nhưng một sự can thiệp có thể chấp nhận được là kiểm soát hay bổ sung thực phẩm chúng ta ăn.

Chất xơ hay chất bổ sung thực vật khuyến khích vi khuẩn đường ruột nhân lên – được gọi là prebiotic – có thể giúp cải thiện tình trạng hệ miễn dịch của chúng ta một cách đáng kể, nhưng thật khó khăn khi nuôi dưỡng một loại vi khuẩn mà vẫn phải đảm bảo rằng một loại vi khuẩn có quan hệ gần gũi nhưng có hại không phát triển theo.⁸² Một ý tưởng khác là ăn các vi khuẩn sống, trong sữa chua hay các loại thực phẩm khác – được gọi là probiotic (lợi khuẩn) – cũng có thể thay đổi thành phần hệ vi sinh đường ruột của chúng ta và từ đó tác động đến trạng thái của hệ miễn dịch. Không có bằng chứng rõ ràng nào cho thấy prebiotic hay probiotic giúp ích, nhưng việc thiết kế các loại thực phẩm bổ sung, đối tượng hiện không được đánh giá và kiểm soát như thuốc, chắc chắn sẽ trở nên tinh vi hơn, chính xác hơn và mang tính y khoa hơn, khi sự hiểu biết của chúng ta cải thiện.⁸³

Một cách mà probiotic có thể trở nên tinh vi hơn là sử dụng vi khuẩn sống biến đổi gen. Vi khuẩn được nâng cấp như vậy có thể dễ dàng để sản xuất; đó là một công thức tiêu chuẩn mà bất kỳ phòng thí nghiệm sinh học nào cũng có thể làm theo – trộn vi khuẩn với một gen mới, thêm một số hóa chất, tạo xung điện và bạn đã hoàn thành. Ngay cả việc chèn gen của con người cũng dễ dàng: vi khuẩn đã được sửa đổi theo cách này để sản xuất insulin từ năm 1978. Trong trường hợp này, insulin tinh khiết được sử dụng làm thuốc, vi khuẩn chỉ được sử dụng trong quy trình sản

xuất công nghiệp, nhưng về cơ bản, công nghệ tương tự cần được phát triển để tạo ra vi khuẩn sống biến đổi gen có thể được thêm trực tiếp vào thực phẩm. Ở chuột, vi khuẩn được thiết kế để tạo ra một cytokine thường được tiết ra từ các tế bào T điều tiết có thể ngăn chặn các triệu chứng của bệnh tự miễn.⁸⁴ Điều này chưa đạt được trong các thử nghiệm lâm sàng ở người, nhưng các loại thuốc mới như thế này và các loại thuốc khác mà chúng ta chưa hình dung tới sẽ xuất hiện khi sự hiểu biết của chúng ta về các tế bào T điều tiết tăng lên. Và đây chỉ là phần nổi của tảng băng chìm.

Sakaguchi đã đúng khi nghĩ rằng việc tìm ra thứ có thể khiến cơ thể tự tấn công nó sẽ dẫn đến sự hiểu biết sâu sắc hơn về cách hệ miễn dịch hoạt động. Trước ông, có một giáo điều đã từng tồn tại rất lâu là các tế bào miễn dịch có khả năng phản ứng chống lại các thành phần của chính cơ thể khi chúng đã bị loại bỏ khỏi hệ thống, bị tiêu diệt trong tuyến ức mà không bao giờ đi vào máu. Nhưng Sakaguchi và những người cùng thời nghĩ rằng tình hình phức tạp hơn thế. Hệ thống này rõ ràng bao gồm các tế bào có thể phát hiện các thành phần riêng của cơ thể, luôn ở đó để bảo vệ cơ thể khỏi đáp ứng miễn dịch. Bây giờ chúng ta biết rằng đây chỉ là phần nổi của tảng băng, vì trên thực tế, có nhiều loại tế bào T; sự đa dạng lớn hơn nhiều so với mức độ có thể được bao trùm bởi phân loại sơ bộ gồm các tế bào “bình thường” hay “điều tiết”.

Thật vậy, việc phân loại các tế bào miễn dịch nói chung quá giản lược. Chúng được phân loại theo một vài dấu hiệu nhận dạng – thường là sự hiện diện của một hay hai phân tử protein chuyên biệt – và những hiểu biết chung chung về khả năng của chúng: các tế bào bạch cầu mang tên tế bào NK rất tốt trong việc tiêu diệt tế bào ung thư, đại thực bào rất giỏi trong việc ngấu nghiến vi khuẩn, v.v... Bây giờ chúng ta nhận ra rằng có nhiều loại tế bào NK khác nhau, nhiều loại đại thực bào khác nhau; rằng mỗi loại tế bào chúng ta đã khám phá có chứa nhiều loại phụ. Trên thực tế, có một nghiên cứu đã tìm ra cách phân loại hàng ngàn loại NK khác nhau.⁸⁵ Như chúng ta vừa thấy, trong cùng một nhóm tế bào miễn dịch, một số hoạt động để kích hoạt đáp ứng miễn dịch, trong khi một số lại làm điều ngược lại. Còn điều gì nữa, các tế bào miễn dịch hoạt động cũng khác nhau tùy thuộc vào vị trí của cơ thể. Các tế bào miễn dịch trong ruột dung nạp vi khuẩn dễ dàng hơn trong phổi. Nói một cách thẳng thắn, rất khó để hiểu làm thế nào mà hệ thống đạt được tất cả những gì nó làm. Mặt khác, có lẽ chúng ta không nên quá ngạc nhiên; rất khó, nếu không muốn nói là không thể, đối với bất kỳ ai để hiểu thứ gì đó đơn giản như công cụ tìm kiếm Google: lục tung mạng Internet để tìm một vài từ là

một phần của cuộc sống hằng ngày, nhưng đằng sau hậu trường, nó liên quan đến một loạt các thuật toán cực kỳ phức tạp, mỗi thuật toán được thiết kế bởi một đội có chuyên môn khó có thể vượt trên tất cả tổng thể.

Lý do mà chúng ta đã bắt đầu khúc hoan ca – tại sao không phải là quá lời khi nói rằng chúng ta đang ở buổi bình minh của một cuộc cách mạng về sức khỏe – là vì chúng ta đã xác định được một số trung tâm trong hệ thống: các tế bào và phân tử mà khi được nhắm đích với các loại thuốc để làm tăng hay dừng hoạt động của chúng, có thể làm thay đổi đáng kể hành vi của toàn bộ hệ thống. Chúng ta đã thấy điều này với các thuốc kháng cytokine. Chẳng hạn, chỉ chặn một cytokine, TNF, có thể làm giảm viêm do viêm khớp bằng cách tạm dừng toàn bộ chuỗi tác động – trong trường hợp này bằng cách cắt vòng phản hồi trong đó các tế bào miễn dịch tiếp tục kích hoạt nhau, dẫn đến sự tấn công tự miễn. Khi thuốc, thực phẩm, prebiotic hay probiotic được phát triển để tác động đến hành vi hay số lượng tế bào T điều tiết, chắc chắn cũng là một trung tâm trong hệ thống, chúng ta sẽ có phương pháp điều trị mới cho dị ứng và các bệnh tự miễn khác.

Cùng thời gian đó, một cuộc cách mạng sẽ tiếp diễn, và ở một mức độ nào đó nó đã xảy ra trong điều trị ung thư. Ở đó, một nhánh y học mới gần đây đã được mở ra bởi sự khám phá và hiểu biết một cách hoàn toàn khác trong đó hệ miễn dịch được điều tiết.

Chương 8

Liệu pháp tương lai

“MỖI LẦN JIM GẶP MỘT BỆNH NHÂN, ông lại khóc,” Padmanee nói với tờ *New York Times* năm 2016.¹ “Chà, không phải lúc nào cũng vậy,” Jim nói thêm. Jim Allison và Padmanee Sharma làm việc cùng nhau tại Trung tâm Ung thư MD Anderson ở Houston, Texas, họ gặp nhau năm 2005 và kết hôn vào năm 2014. Một thập niên trước khi họ gặp nhau, Allison và cộng sự của ông đã thực hiện một cuộc khám phá quan trọng dẫn đến một cuộc cách mạng trong y học ung thư. Sự tán dương này là xứng đáng; các bác sĩ ung thư đồng ý rằng ý tưởng của Allison là một thứ thay đổi cuộc chơi, và giờ đây cùng với phẫu thuật, xạ trị và hóa trị nó được xem như là một lựa chọn chính để điều trị một số loại ung thư.²

Lấy một ví dụ. Năm 2004, Sharon Belvin, hai mươi hai tuổi, được chẩn đoán mắc u hắc tố giai đoạn IV – ung thư da đã di căn đến phổi – cơ hội sống sót là chỉ 50/50 trong sáu tháng tiếp sau đó. Hóa trị đã không còn hiệu quả và tiên lượng của cô rất xấu. “Tôi chưa bao giờ cảm thấy đau đớn như vậy,” sau này cô nhớ lại, “... bạn thấy mình bị mất phương hướng, ý tôi là bạn thực sự hoang mang, bạn hoàn toàn mất kiểm soát.”³ Tất cả các lựa chọn khác đã đóng lại, cô đã đăng ký một thử nghiệm lâm sàng nghiên cứu một loại thuốc mới dựa trên ý tưởng của Allison. Chỉ sau bốn lần tiêm trong ba tháng, khối u ở phổi trái của cô đã giảm hơn 60%. Trong vài tháng tiếp theo, các khối u của cô tiếp tục teo lại và cuối cùng, sau hai năm rưỡi sống với nỗi ám ảnh về cái chết, cô được thông báo rằng bệnh tình của cô đang thuyên giảm – khối u trong cơ thể cô dường như đã biến mất. Phương pháp điều trị không có tác dụng đối với tất cả mọi người, nhưng Allison nói, “Chúng ta sẽ chữa được một số loại ung thư. Chúng ta đã có liệu pháp trong tay.”⁴

Ngay khi bình phục, Sharon Belvin là bệnh nhân đầu tiên Allison gặp.⁵ Bố mẹ và chồng cô cũng ở đó – và tất cả mọi người đều khóc. Belvin ôm chặt lấy Allison. “Không có từ nào để diễn tả cảm giác của tôi,” cô nói, “... cảm giác như thể bạn trao lại cho ai đó cuộc sống của họ.”⁶ Cả kinh Talmud và Koran đều dạy rằng khi một người cứu một sinh mệnh, thì đó như là đã cứu cả một thế giới. Khoảng hai năm sau, khi họ gặp nhau, Belvin đã gửi cho Allison một bức ảnh về đứa con đầu lòng của cô, và một vài năm sau đó, cô đã gửi cho ông một bức hình đứa thứ hai.

Thành công này không chỉ xảy ra một lần, liệu pháp mới này đã cứu sống hay kéo dài hàng ngàn mạng sống. Nhưng nó không xuất phát từ bất kỳ nỗ lực nào trong việc điều trị một loại ung thư cụ thể, hay bất kỳ bệnh nào cho vấn đề đó. Thay vào đó, chúng ta hàm ơn sự tồn tại của nó với các nghiên cứu thúc đẩy bởi sự tò mò – nghiên cứu về các tế bào và phân tử – để hiểu hệ miễn dịch hoạt động như thế nào và chúng ta chỉ mới bắt đầu hiểu được lợi ích tiềm năng của nó.

Ung thư từng được cho là vô hình đối với hệ thống phòng thủ của cơ thể chúng ta. Vì ung thư hiếm khi do mầm bệnh gây ra mà thay vào đó là sự nhân lên bất thường của các tế bào trong cơ thể, nên chẳng có gì rõ ràng như một phân tử từ virus, vi khuẩn hay nấm để đánh dấu một tế bào là ung thư và trong một thời gian dài một quan điểm được chấp nhận rộng rãi là ung thư không hiển thị gì cho hệ miễn dịch để hệ thống có thể nhận ra nó là kẻ xa lạ. Cách đây rất lâu, vào năm 1943, bằng chứng đầu tiên cho thấy hệ miễn dịch có thể phản ứng với ung thư (loại không gây ra bởi virus) đã được công bố,⁷ nhưng ý tưởng này vẫn còn gây tranh cãi trong hơn ba thập niên.⁸

Điều này có khả năng là do các đáp ứng miễn dịch quan sát được trong các thí nghiệm được nhắc đến không phải do các khối u ở động vật mà là do các hóa chất được sử dụng để tạo ra các khối u. Cuối cùng, một số bằng chứng đã xác định rằng hệ miễn dịch của chúng ta có thể và thực tế là có chống lại ung thư: sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch vào các khối u đã được ghi nhận và khi được phân lập trong phòng thí nghiệm, các tế bào này có thể tiêu diệt các tế bào khối u. Ngoài ra, những con chuột thiếu hệ miễn dịch thích hợp được ghi nhận là rất dễ bị ung thư.⁹

Trong số nhiều nghiên cứu, công trình của nhà khoa học người Bỉ Thierry Boon, đã xác định chắc chắn rằng những thay đổi di truyền và biểu sinh gây ra biểu hiện ung thư trên các tế bào là đủ để hệ miễn dịch phát hiện.¹⁰ Boon xác định những đoạn protein

đã bị thay đổi trong tế bào ung thư có thể được phát hiện bởi các tế bào T như thể chúng chưa từng hiện diện trong cơ thể. Ý nghĩa của phát hiện này, cũng như việc tìm kiếm mầm bệnh xâm nhập, là hệ miễn dịch giúp duy trì tính toàn vẹn của các tế bào cơ thể của chính chúng ta, sàng lọc chống lại các đột biến gen bất lợi có thể phát sinh mỗi khi tế bào phân chia.

Tất cả các đáp ứng miễn dịch là đa tầng và hệ thống phòng thủ của cơ thể chúng ta chống lại ung thư cũng không ngoại lệ. Cũng như các tế bào T, các tế bào bạch cầu mang tên tế bào NK cũng có thể chống lại ung thư, như đã đề cập trước đây. Giống như các tế bào T, chúng làm như vậy bằng cách gửi một gói protein độc vào tế bào ung thư, nhưng chúng có các chiến lược khác để phát hiện một tế bào khi nó bị biến thành ung thư, một trong số đó liên quan đến việc nhận ra các phân tử protein thường không tìm thấy trên các tế bào khỏe mạnh mà biểu hiện trên bề mặt của tế bào ung thư – với tên gọi “protein cảm ứng stress” mà chúng ta đã gặp trong Chương 5. (Tuy nhiên, nhiều khả năng hệ miễn dịch của chúng ta khó nhận ra ung thư hơn so với virus cúm, mặc dù điều này rất khó chứng minh.)

Việc phát hiện ra rằng hệ miễn dịch của chúng ta có thể chống lại ung thư dẫn đến khả năng chúng ta có thể giải quyết căn bệnh này hiệu quả hơn bằng cách khai thác hay tăng cường đáp ứng miễn dịch. Trên thực tế, dạng thức trị liệu này, thường được gọi là liệu pháp miễn dịch, có một lịch sử lâu dài. Được thực hành lâm sàng tốt ngay từ trước khi các tế bào T hay tế bào NK được biết đến, một loạt các thí nghiệm được ghi chép lại bởi William Coley, thực hiện trong thập niên 1890, thường được ghi nhận là thời điểm khai sinh của liệu pháp miễn dịch.

Coley, một bác sĩ phẫu thuật tại Bệnh viện Memorial, New York, nhận thấy rằng một bệnh nhân bị ung thư cổ cho thấy những cải thiện bước đầu khi cô bị nhiễm trùng da nghiêm trọng. Sau đó, ông đã tìm lại được bốn mươi bảy trường hợp tương tự trong tài liệu y khoa, điều này thôi thúc ông kiểm tra một cách có hệ thống xem liệu tiêm truyền có chủ ý hỗn hợp vi khuẩn đã chết do nhiệt – được gọi là “độc tố Coley” – có thể giúp cải thiện tình hình ở bệnh nhân ung thư hay không. Trong thời đại trước khi có các hội đồng y đức, một bác sĩ phẫu thuật hai mươi chín tuổi có thể tiến hành một thử nghiệm trên người, về cơ bản theo linh cảm. Một thế kỷ sau, như chúng ta sẽ thấy, Allison sẽ cần phải tiếp cận các thử nghiệm trên người rất khác.

Mặc dù độc tố của Coley đã thành công ở một số bệnh nhân,

nhưng hiệu quả chung của phương pháp này thiếu nhất quán, đặc biệt là khi các bác sĩ khác cố gắng tái lập nó, do bản thân sản phẩm pha chế đã thay đổi.¹¹ Cơ sở y tế không bao giờ chấp nhận cách tiếp cận của Coley và biện giải cho thành công của ông là do chẩn đoán sai ngay từ ban đầu.¹² Những gì Coley đã sử dụng không còn rõ ràng và tổ chức từ thiện Nghiên cứu Ung thư Vương quốc Anh đã kết luận rằng bằng chứng khoa học không cho thấy độc tố của Coley có thể điều trị hay ngăn ngừa ung thư.¹³ Tuy nhiên, điều gì đó từ những cố gắng của Coley vẫn đang hiển hiện. Như được mô tả trong Chương 3, Steven Rosenberg phát hiện ra rằng các cytokine tăng cường đáp ứng miễn dịch đôi khi có thể giúp chống lại ung thư, mặc dù có một vấn đề xuất hiện ở đây là cytokine hoạt hóa tất cả các loại quá trình và cơ bản hoạt động miễn dịch sau đó có thể gây độc, thỉnh thoảng gây chết người. Vì vậy, nếu có một từ gói gọn ý tưởng của mọi người về điều gì quan trọng nhất khi sử dụng hệ miễn dịch để chống lại ung thư, thì từ đó là sự chính xác – về phương diện chỉ nên chọn những bệnh nhân được điều trị thực sự có xu hướng đáp ứng (điều này chúng ta sẽ đề cập trở lại), và, quan trọng nhất là để hiểu được thành công của Allison, về phương diện chỉ tăng cường chính xác các nhóm tế bào miễn dịch nhằm tới mục tiêu là bệnh ung thư.

Trong khi các nhà khoa học đều đồng ý rằng kích hoạt đúng nhóm các tế bào miễn dịch là quan trọng, thì khó khăn lại nằm ở việc làm thế nào để thực hiện được việc đó. Một cách để điều khiển đáp ứng miễn dịch với độ chính xác cao là sử dụng kháng thể – tác nhân sinh học chính xác nhất mà chúng ta biết. Một phần tự nhiên của hệ miễn dịch của chúng ta, các kháng thể lưu hành trong máu của chúng ta và công việc của chúng là gắn vào mầm bệnh hay tế bào bị nhiễm bệnh và vô hiệu hóa chúng trực tiếp hoặc định vị chúng để tiêu diệt. Kháng thể có thể được sản xuất để khóa hầu hết mọi thứ; như chúng ta đã thấy trong Chương 4, các kháng thể được sử dụng để ngăn chặn một cytokine có thể được dùng để điều trị một số người bị viêm khớp dạng thấp. Ý tưởng đột phá của Allison cũng là sử dụng kháng thể – nhưng theo một cách rất khác với cách mà chúng đã được sử dụng trước đây.

Xuất phát điểm của ông là quá trình mà đáp ứng miễn dịch kết thúc. Khi các tế bào T ban đầu phát hiện một tế bào bị nhiễm bệnh hay ung thư, chúng sẽ nhân lên. Trong vài ngày, vài trăm tế bào T có thể trở thành hàng triệu tế bào, mở rộng một phần nhỏ các tế bào miễn dịch chỉ với thụ thể phù hợp để nhận ra tế bào bị bệnh. Nhưng sự mở rộng của các tế bào miễn dịch rõ ràng không thể diễn ra mãi mãi, và sau một thời gian, trong quá trình đáp ứng

miễn dịch bình thường, các tế bào T và các tế bào miễn dịch khác phải dừng lại để đáp ứng miễn dịch ngừng hoạt động và hệ thống trở lại trạng thái nghỉ ngơi bình thường, thường là sau khi mối đe dọa đã được loại bỏ. Allison nghĩ rằng có lẽ bằng cách dừng việc “tắt” tín hiệu này, các tế bào miễn dịch có thể được tự do tấn công các tế bào ung thư một cách hiệu quả hơn, lâu hơn. Dựa trên ý tưởng rằng các kháng thể có thể được sử dụng để ngăn chặn hoạt động của protein, ý tưởng của ông là tìm cách ngăn chặn protein thụ thể thường hạn chế hoạt động của tế bào miễn dịch.

Ý tưởng này là một sự chuyển dịch mô hình khi những người còn lại đang tìm cách kích hoạt đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư, thì ý tưởng của Allison lại là bất hoạt thứ gì đó: “Để giải phóng, chứ không phải là tăng cường... phản ứng chống khối u,” ông nhấn mạnh.¹⁴ Ưu điểm lớn của phương pháp này là độ chính xác của nó: chỉ những tế bào đã được hoạt hóa để tấn công khối u mới bị kiểm tỏa, vì vậy chỉ những tế bào này, chứ không phải mọi tế bào miễn dịch trong cơ thể, sẽ được giải phóng bằng sự can thiệp này. Cách tiếp cận này được gọi là liệu pháp chốt kiểm soát miễn dịch.

Allison chưa bao giờ lên kế hoạch rằng sẽ nghiên cứu về bệnh ung thư – “Chưa bao giờ là ung thư,” ông nói – ông bắt đầu tìm hiểu cách thức các tế bào T hoạt động.¹⁵ Nhưng bệnh ung thư luôn hiển hiện trong tâm trí ông vì ông đã mất mẹ, hai người chú, và sau đó là anh trai của ông, do bị ung thư, và đã tận mắt nhìn thấy các tác dụng phụ khủng khiếp mà xạ trị và hóa trị gây ra. Ông đã tốt nghiệp sớm, bắt đầu học đại học ở tuổi mười sáu và biết rằng ông muốn trở thành một nhà khoa học. Vào thời điểm đó, các tế bào T mới được phát hiện là một loại tế bào bạch cầu riêng biệt.¹⁶ Bằng cách nghiên cứu vai trò của các protein thụ thể khác nhau trên bề mặt tế bào T mà Allison, cùng với các đồng nghiệp khác, tình cờ phát hiện ra hệ thống kiểm tỏa của tế bào T. Hành trình ngàn dặm bắt đầu bằng từng bước tiến về phía trước.¹⁷

Nhưng để định rõ bước đầu tiên trong hành trình tiến đến bất kỳ ý tưởng khoa học nào là điều đặc biệt khó khăn vì mỗi ý tưởng mới được xây dựng dựa trên những ý tưởng trước đó. Khám phá của Allison cũng không phải là ngoại lệ. Như chúng ta đã thấy trong Chương 1, Charles Janeway nhận ra rằng sự hiện diện của một thứ chưa từng có trong cơ thể trước đây không thể là tác nhân duy nhất cho đáp ứng miễn dịch; cần phải có một tín hiệu thứ hai. Đối với Janeway, đó là việc phát hiện mầm bệnh; đối với Polly Matzinger, như chúng ta đã thấy trong chương trước, đó là việc phát hiện ra thứ gì đó nguy hiểm. Trong Chương 2, chúng ta

đã thấy Ralph Steinman phát hiện ra rằng các tế bào đuôi gai đặc biệt tốt trong việc phát hiện mầm bệnh. Khi làm như vậy, chúng báo hiệu cho các tế bào T rằng có mầm bệnh xuất hiện – cung cấp tín hiệu thứ hai cần thiết để khởi động đáp ứng miễn dịch – bằng cách hiển thị cái gọi là protein đồng kích thích trên bề mặt của chúng. Các protein trên các tế bào đuôi gai tương thích với các protein thụ thể trên bề mặt tế bào T như một chìa khóa trong ổ khóa, từ đó mà mở khóa năng lực tiềm ẩn của tế bào T.¹⁸ Đây có thể được coi là những bước đầu tiên trong hành trình của Allison: xác định protein thụ thể thứ hai trên bề mặt của các tế bào T giống một cách kỳ lạ – khoảng 30% – với protein “được mở khóa” bởi các protein đồng kích thích, nhưng vai trò của chúng trong hệ miễn dịch vẫn còn là một bí ẩn.

Thụ thể bí ẩn đã được đặt một cái tên hết sức công kênh: cytotoxic T-lymphocyte-associated molecule 4, hay CTLA-4, được đặt tên đơn thuần là loạt thứ tự trong các phân tử được xác định trên các tế bào T. (Đây cũng là số đăng ký chiếc xe Porsche của Allison.¹⁹ Có lẽ nhu cầu về biển số “CTLA4” ít hơn rất nhiều so với nhu cầu biển số “Jim” – tên gọi của ông.) Không phải Allison tự mình khám phá ra CTLA-4: nó đã được xác định vào năm 1987 trong phòng thí nghiệm của Pierre Golstein ở Brussilles, là một phần trong sứ mệnh nghiên cứu của phòng thí nghiệm của ông lúc đó để khám phá gen nào hoạt động độc quyền trong các tế bào T mà không có trên bất cứ tế bào bạch cầu nào khác.²⁰

Golstein đã không theo đuổi khám phá về CTLA-4 và vai trò của nó. Ông chỉ đơn giản kết luận rằng nó hiện diện trên bề mặt các tế bào T được kích hoạt để tham gia đáp ứng miễn dịch – trong khi nó không có trên các tế bào T đang nghỉ ngơi để chờ các dấu hiệu gây rối. Điều này chỉ ra rằng phân tử này bằng cách nào đó chỉ quan trọng khi một đáp ứng miễn dịch đã xảy ra. Không có nhiều điều để nghiên cứu thêm, ngoài sự tò mò.

Kể lại những gì mỗi người sau đó đã thực hiện để làm sáng tỏ bí ẩn của CTLA-4 thật chẳng dễ dàng.²¹ Vào năm 2015, Allison giành được một giải thưởng y khoa uy tín cho công việc của mình, một bài báo trên tờ *New York Times* đã nhận xét rằng việc công nhận một cá nhân duy nhất thể hiện bức tranh sai lệch về cách thức các loại thuốc mới ra đời, trên cơ sở rằng việc phân tích nghiên cứu trước đây được trích dẫn trong các bài báo của Allison cho thấy khám phá của ông được xây dựng trực tiếp trên công trình của 7.000 nhà khoa học tại 5.700 tổ chức khác.²² Điều này thậm chí còn chưa tính đến các bác sĩ và bệnh nhân tham gia vào áp dụng lâm sàng ý tưởng của Allison, cũng như những người trong ngành

công nghệ dược phẩm đã biến một phân tử trong phòng thí nghiệm thành một loại thuốc được cấp phép. Mặt khác, như một nhà miễn dịch học nổi tiếng đã viết: “Rất hiếm khi một sự thay đổi trên biển có thể bắt nguồn từ bất kỳ một cá nhân nào, nhưng sự ra đời của liệu pháp trạm kiểm soát sẽ rất khó diễn ra nếu không có những nỗ lực của James Allison.”²³ Đối với tôi, cả hai quan điểm đều đúng. Phải cần đến cả một cộng đồng – và một cá nhân lóe sáng – để phát triển một loại thuốc.

Lần đầu tiên, kết quả của các thí nghiệm hé lộ những gì CTLA-4 làm trong cơ thể được giải thích phù hợp với kỳ vọng: rằng thụ thể protein giúp kích thích tế bào T. Rốt cuộc, nó rất giống với một thụ thể kích thích khác, và sự dư thừa của loại này được tích hợp vào hệ miễn dịch, với nhiều phân tử và tế bào khác nhau có nhiệm vụ chống chéo, có lẽ là để giúp hệ thống mạnh mẽ: sự dư thừa như vậy đảm bảo rằng nếu mầm bệnh ngăn chặn bất kỳ một thành phần nào, rất có thể chức năng của nó sẽ được thực hiện bởi một thành phần khác. Nhưng vào năm 1994, Jeff Bluestone và nhóm nghiên cứu của ông tại Đại học Chicago – được thôi thúc bởi âm nhạc của Bruce Springsteen, người đang chơi trong phòng thí nghiệm²⁴ – tình cờ thấy rằng CTLA-4 dường như trái ngược hoàn toàn với những mong đợi trước đó.

Vào thời điểm đó, nhóm của Bluestone đã sản xuất một kháng thể để chặn thụ thể CTLA-4 (giống như cách Jan Vilček tạo ra một kháng thể chống lại cytokine TNF, được thảo luận trong Chương 4), cho phép họ kiểm tra những gì sẽ xảy ra với các tế bào T nếu CTLA-4 bị mất khả năng. Nhiệm vụ bao trùm trong phòng thí nghiệm của ông là tìm cách ngăn chặn đáp ứng miễn dịch để giúp giải quyết các vấn đề về ghép tạng hay bệnh tự miễn. Giống như những người khác, Bluestone cho rằng CTLA-4 có khả năng là một thụ thể kích thích – một tín hiệu bật – và bằng cách chặn nó, hệ miễn dịch sẽ hoạt động kém hiệu quả hơn.

Ông nói rằng ông sẽ không bao giờ quên ngày mà học trò của ông, Teresa Walunas, đến văn phòng ông và cho ông thấy kết quả: việc chặn CTLA-4 bằng kháng thể khiến các tế bào T phản ứng nhiều lên, chứ không giảm đi.²⁵ Nếu việc chặn CTLA-4 dẫn đến phản ứng mạnh hơn, có nghĩa là CTLA-4 bình thường phải phát đi tín hiệu bất hoạt, không phải là tín hiệu kích thích. Do kết quả đã đi ngược lại với quan điểm phổ biến, việc tìm ra nó không như một khoảnh khắc eureka. Bluestone nhớ lại, phản ứng của ông giống như: “Ồ, có thể đó là một phân tử bất hoạt nhưng chàng trai, cậu sẽ khó mà chứng minh được điều đó với bất kỳ ai.”²⁶

Hai trong số những người bạn của Bluestone²⁷ gần đây đã giúp thành lập một tạp chí khoa học mới có tên là *Immunity*, vì vậy ông đã công bố khám phá của mình ở đó. Vào thời điểm đó, Bluestone đã lo lắng rằng những người khác sẽ khó tìm thấy công trình của mình nếu tạp chí này không trở nên nổi tiếng, nhưng ông không cần phải lo lắng đến vậy. Nó nhanh chóng trở thành một trong những tạp chí hàng đầu thế giới đăng tải những nghiên cứu về hệ miễn dịch.²⁸

Sau đó, Allison, giám đốc của Phòng thí nghiệm nghiên cứu ung thư Berkeley tại Đại học California – và là đối thủ của Bluestone – vào năm 1989 đã giao cho nghiên cứu sinh của mình là Matthew “Max” Krummel một vấn đề giống hệt: tìm hiểu CTLA-4 làm gì. Allison không có ý tưởng cụ thể nào mà ông muốn thử nghiệm. Đó là thứ khoa học thôi thúc bởi sự tò mò thay vì dựa trên giả thuyết, theo lời Krummel.²⁹ Ban đầu không biết nhóm của Bluestone đã làm đến đâu, Krummel cũng tạo ra các kháng thể có thể gắn vào CTLA-4 để ông cũng có thể kiểm tra những gì xảy ra với đáp ứng miễn dịch khi CTLA-4 bị chặn. Tạo ra một kháng thể không dễ dàng vào thời điểm đó – ngày nay nó dễ dàng hơn nhiều – và Krummel phải mất bốn năm để tìm ra một công thức có hiệu quả.³⁰ Khi ông đã có kháng thể trong tay, các thí nghiệm sử dụng nó cho ra kết quả tương tự kết quả của Bluestone: ngăn chặn CTLA-4 có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch, phù hợp với ý tưởng rằng CTLA-4 thường cung cấp tín hiệu bất hoạt tới các tế bào T.³¹

Mặc dù cả hai phòng thí nghiệm của Blue Stone và Allison đều đưa ra kết luận tương tự, nhưng khám phá của họ vẫn còn gây tranh cãi. Một phần, điều này là do một kháng thể gắn với CTLA-4 có thể ngăn chặn một thụ thể hoạt động, nhưng về nguyên tắc, cũng có thể làm ngược lại và kích hoạt nó, và chặn tín hiệu bất hoạt sẽ cho kết quả tương tự như kích hoạt một tín hiệu kích thích.³² Cuộc tranh cãi đã được giải quyết khi những con chuột bị biến đổi gen – thiếu CTLA-4 bị phát hiện chết khi còn nhỏ do sự nhân rộng của các tế bào miễn dịch, vượt qua cả sức chịu đựng của cơ thể động vật, tạo ra mức độ viêm nhiễm độc hại.³³ Điều này cho thấy rằng CTLA-4 cực kỳ quan trọng để tắt đáp ứng miễn dịch – và cũng giúp xác định rằng tắt đáp ứng miễn dịch cũng quan trọng đối với sức khỏe như bật nó.

Tiếp theo, Krummel đã sản xuất một lượng lớn kháng thể để kiểm tra hiệu quả của việc chặn CTLA-4 đối với các loại đáp ứng miễn dịch khác nhau. Nhưng thí nghiệm đặc biệt quan trọng mang tính quyết định và dẫn đến bước đột phá trong y học là một thí nghiệm

mà Krummel đã không có thời gian để làm. Krummel đang bận kiểm tra việc ngăn chặn CTLA-4 ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch chống lại protein từ vi khuẩn,³⁴ vì vậy Allison đã yêu cầu một thành viên mới đến phòng thí nghiệm, Dana Leach, để kiểm tra việc chặn CTLA-4 ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch đối với khối u.

Leach đã tiêm kháng thể vào chuột bị ung thư ruột. Allison hi vọng rằng bằng cách chặn tín hiệu bất hoạt tế bào T, các khối u trong đại tràng có thể bị hệ miễn dịch tấn công hiệu quả hơn và sự phát triển của chúng có thể chậm lại. Kết quả thậm chí còn tốt hơn ông mong đợi. “Khi Dana Leach, cho tôi xem dữ liệu ban đầu, tôi đã rất sốc và ngạc nhiên,” Allison sau đó nhớ lại.³⁵ Trong tất cả những động vật được trị liệu, khối u đã thoái lui hoàn toàn.³⁶ Suốt kỳ nghỉ Giáng sinh năm 1994, họ đã lặp lại thí nghiệm “mù” để người phân tích chuột sẽ không biết con nào đã được điều trị. Leach đã thiết lập thí nghiệm rồi đi gặp bạn gái của mình trong đợt nghỉ lễ đó và chính Allison đã đo các khối u.³⁷ Lúc đầu, các khối u vẫn giữ nguyên kích thước. Sau đó hai tuần – “như thể có phép màu”³⁸ – các khối u bắt đầu thoái lui trong một nhóm chuột. Một thời gian sau, chúng đã hoàn toàn biến mất. Tất nhiên, nhóm chuột đó là nhóm đã được điều trị. “Việc phong tỏa một phân tử đơn lẻ có thể dẫn đến sự thoái lui hoàn toàn của khối u thật đáng kinh ngạc,” Allison nói.³⁹

Trong vòng mười lăm năm tiếp theo, nhóm của Allison, và những nhóm khác, phát hiện ra rằng việc chặn CTLA-4 có thể giúp điều trị nhiều loại bệnh ung thư khác nhau ở chuột. Một lần nữa, tin tốt trên chuột đòi hỏi các bước thử nghiệm trên người. Nhìn thì thật khó tin, nhưng Allison đã gặp phải sự kháng cự lớn khi ông tiếp xúc các công ty và cơ quan tài trợ để làm điều này. Vào thời điểm đó, nhiều bác sĩ, học giả và các nhà khoa học trong ngành đã hết sức hoài nghi về việc khai thác hệ miễn dịch để chống ung thư vì rất nhiều nỗ lực trước đây, ví dụ như sử dụng vaccine tế bào đuôi gai, đã thất bại và dẫn đến các tác dụng phụ phức tạp. Allison nhớ lại, “Một số bạn bè của tôi, rất nổi tiếng, [nếu] họ muốn xúc phạm tôi ở nơi công cộng, họ sẽ nói rằng Jim tựa một nhà miễn dịch khối u, [và] cười thầm.”⁴⁰

Mất khoảng hai năm trước khi Allison có thể khiến một công ty quan tâm đến ý tưởng của mình.⁴¹ Cuối cùng, nhà miễn dịch học Alan Korman tại Nexstar, một công ty công nghệ sinh học ở Colorado, bắt đầu nghiên cứu một kháng thể để chặn CTLA-4 trên người, sau khi được cấp phép sử dụng ý tưởng từ trường đại học của Allison.⁴²

Nexstar đã trao quyền sử dụng ý tưởng này cho một công ty khác, Medarex, có trụ sở tại New Jersey, gần đây đã mua lại một công ty thứ ba, GenPharm, chuyên sản xuất kháng thể có thể sử dụng an toàn trên người. Tất cả điều này dẫn đến một kháng thể – có tên MDX-010 – mà Allison và những người khác có thể sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng. Quá trình này không thể có được từ William Coley, vào thập niên 1890, người chỉ đơn giản thử nghiệm ý tưởng của mình trên bệnh nhân mà không chút chậm trễ.

Trong các thử nghiệm nhỏ đầu tiên, MDX-010 đã cho phản ứng lâu bền ở một bộ phận bệnh nhân nhưng dẫn đến tác dụng phụ bất lợi ở những bệnh nhân khác. Các thử nghiệm lớn hơn cho kết quả hỗn hợp. Điều giúp thuốc không bị bỏ dở là nó hoạt động tốt hơn nhiều khi các tiêu chí điều trị ung thư được coi là thành công được thay đổi. Điều đó không có nghĩa là các quy chế được thay đổi một cách đơn thuần để thuốc trông có hiệu quả tốt hơn. Thay vào đó, các bác sĩ lâm sàng sắc sảo nhận ra rằng trong một số trường hợp, theo các quy tắc hiện hành, loại thuốc mới này sẽ được coi là một thất bại ngay cả khi bệnh nhân thực sự được hưởng lợi.

Lý do là thành công của liệu pháp điều trị ung thư được đặt trong não trạng của hóa trị. Những tác nhân này thường tiêu diệt tế bào ung thư trực tiếp và nếu điều trị thành công, khối u của bệnh nhân có thể nhỏ hơn trong vòng vài tuần. Đối với các thử nghiệm sử dụng kháng thể để chặn CTLA-4 – giải phóng sức mạnh của hệ miễn dịch – ban đầu rất ít thay đổi xảy ra. Các phép đo khối u đôi khi cho thấy kích thước của nó tăng lên, thể hiện rằng việc điều trị đã thất bại. Nhưng những con số này không phản ánh đúng sự thật. Sau đó, có lẽ sau khi hệ miễn dịch đã có đủ thời gian để dịch chuyển, khối u có thể co lại.⁴³ Bây giờ chúng ta biết rằng một khối u ban đầu có thể lớn hơn sau khi điều trị – có vẻ là tin xấu cho bệnh nhân – là do các tế bào miễn dịch di chuyển vào khối u làm cho nó sưng lên – hóa ra lại là tin tốt cho bệnh nhân.⁴⁴

Đối với các loại thuốc khai thác hệ miễn dịch, các tiêu chí của Tổ chức Y tế Thế giới cho một thử nghiệm thành công trên bệnh nhân ung thư đã phải thay đổi. Các quy tắc này – hiện được gọi là Tiêu chí đáp ứng liên quan đến miễn dịch – bao gồm việc tăng thời gian cho phép liệu pháp hoạt động.⁴⁵ Sự gia tăng ban đầu về kích thước khối u được ghi nhận là bùng phát khối u, và không nhất thiết là dấu hiệu cho thấy việc điều trị đã thất bại. Những chuyển dịch này đã thay đổi số phận của những liệu pháp có thể sẽ trở thành liệu pháp chống ung thư cứu mạng và cho thấy lý do tại sao

mối quan hệ giữa ngành công nghiệp dược phẩm và các cơ quan quản lý lại phức tạp; họ phải vừa làm việc cùng nhau, cũng như phải vừa độc lập với nhau, để xem xét kỹ lưỡng các loại thuốc mới.⁴⁶

Khi dữ liệu tạm thời của họ cho thấy rằng việc sử dụng kháng thể chặn CTLA-4 không vượt trội so với hóa trị liệu, gã khổng lồ ngành công nghiệp dược phẩm Pfizer đã từ bỏ ý tưởng này, nhưng Medarex vẫn kiên trì.⁴⁷ Pfizer có thể đã đưa ra quyết định quá sớm; sự cải thiện tỉ lệ sống sót của bệnh nhân dần hiển hiện sau đó.⁴⁸ Dù sao đi nữa, Pfizer đã bán bản quyền kháng thể của họ cho một công ty khác, MedImmune, thuộc sở hữu của AstraZeneca. Khi thành công của liệu pháp này trở nên rõ ràng, Pfizer đã thay đổi quyết định và đồng ý trả tới 250 triệu đô-la cho một công ty công nghệ sinh học nhỏ vào năm 2016 để một lần nữa sở hữu một kháng thể có thể chặn CTLA-4.⁴⁹ Mặt khác, Medarex đã được khen thưởng cho sự kiên trì của họ. Vào năm 2009, Bristol-Myers Squibb, có trụ sở tại New York, đã mua Medarex với giá hơn 2 tỉ đô-la, chủ yếu là cho kháng thể chặn CTLA-4 của họ.⁵⁰ Vào thời điểm đó, kháng thể vẫn đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng; nó chưa được khẳng định là có hiệu quả nhưng rõ ràng nó đáng để đặt cược 2 tỉ đô-la. Không cần phải nói thêm điều gì, rất nhiều thỏa thuận diễn ra song hành cùng khoa học khi một loại thuốc trị ung thư mới còn bị hoài nghi.

Ngay sau khi Medarex được Bristol-Myers Squibb mua lại, thử nghiệm chặn CTLA-4 đã được chứng minh là có hiệu quả, nhờ Tiêu chí đáp ứng liên quan đến miễn dịch mới. Trong một thử nghiệm quyết định trên bệnh nhân u hắc tố, tỉ lệ sống sót chung được sử dụng làm tiêu chí chính để đánh giá thay vì các đo lường khác của phản ứng như thay đổi kích thước khối u. Đối với tất cả các bệnh nhân trong thử nghiệm này, tế bào ung thư của họ đã lan từ da sang những nơi khác trong cơ thể và tuổi thọ rất ngắn. Kết quả, được công bố vào ngày 5 tháng 6 năm 2010 cho hơn 30.000 đại biểu tại một cuộc họp về ung thư hằng năm ở Chicago và đồng thời được công bố trên tạp chí *New England Journal of Medicine* uy tín,⁵¹ cho thấy tỉ lệ sống sót trung bình của bệnh nhân tăng từ khoảng sáu đến mười tháng khi họ được điều trị bằng kháng thể chặn CTLA-4. Đây là một kết quả chưa từng có: không có thử nghiệm lâm sàng nào trước đây cho thấy bất cứ điều gì có khả năng tăng tuổi thọ trung bình của những bệnh nhân u ác tính ở giai đoạn cuối như vậy. Điều tuyệt vời hơn nữa là một số bệnh nhân được hưởng lợi ích lâu dài. Hơn 20% sống thêm hai năm trở lên. Một số người được nhận thuốc từ giai đoạn sớm đã sống sót sau hơn mười năm.⁵² Sharon Belvin là một trong số đó.

Vào tháng 3 năm 2011, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ đã phê duyệt loại thuốc mới, vào thời điểm đó, nó đã được đặt tên thuốc là ipilimumab (không nhất thiết phải là một cải tiến lớn trên MDX-010) và tên thương mại Yervoy. Ngay lập tức, người ta dự đoán rằng 15% trong số 68.000 bệnh nhân được chẩn đoán mắc u ác tính hằng năm ở Mỹ sẽ được nhận Yervoy. Với liệu trình gồm bốn liều ban đầu có giá lên tới 80.000 đô-la, doanh số bán thuốc trên toàn thế giới được dự đoán sẽ đạt 2 tỉ đô-la trong năm 2015.⁵³ Lời khuếch trương gần như đã được chứng minh: doanh số thực tế của Yervoy trong năm 2015 là 1,1 tỉ đô-la,⁵⁴ Không có gì đáng ngạc nhiên, việc phát triển các loại thuốc nhằm sử dụng hệ miễn dịch đã trở thành lĩnh vực tăng trưởng nhanh nhất của toàn ngành công nghiệp dược phẩm.⁵⁵

Nhiều thứ có thể được cải thiện. Có thể có các tác dụng phụ từ việc giải phóng các tế bào T, bao gồm cả tình trạng viêm không mong muốn ở da, đại tràng, gan hay các cơ quan khác. Một số tác dụng phụ này có thể được kiểm soát bằng các thuốc đối trọng để ức chế hệ miễn dịch, nhưng đôi khi các tác dụng phụ có thể đe dọa đến tính mạng. Có lẽ vấn đề thách thức hơn cả là chỉ một phần nhỏ bệnh nhân đáp ứng liệu pháp. Allison quá hiểu điều này: “Tôi ước nó hoạt động được tốt hơn.”⁵⁶

Mong muốn của Allison – giúp đỡ hơn một phần năm số bệnh nhân – không phải là không thực tế. Điều này không giống như việc người thợ giỏi nhất mặt đất này muốn xây nhiều lâu đài trên không trung. Có nhiều cái phan nhò khác trong hệ thống, các trạm kiểm soát khác có thể được can thiệp, các cách khác để giải phóng các tế bào miễn dịch giúp việc chống ung thư hiệu quả hơn. Công việc của Allison đã dẫn đến loại thuốc đầu tiên thuộc loại này, nhưng nó không phải là duy nhất.

Năm 1992, một thụ thể protein khác trên các tế bào T đã được nhà khoa học Nhật Bản Tasuku Honjo phát hiện. Protein được mã hóa bởi gen, và protein đặc biệt này đã được Honjo chú ý đến khi quan sát kết quả của việc tìm kiếm gen khiến tế bào chết. Do đó, nó được đặt cho một cái tên rườm rà khác – programmed cell death 1 hay PD-1.⁵⁷

Trên thực tế, nó đã được đặt tên sai – cuối cùng hóa ra thụ thể này không liên quan gì đến cái chết của tế bào T – và trong nhiều năm, vai trò của thụ thể PD-1 vẫn còn bí ẩn. Một manh mối lớn xuất hiện khi chuột bị biến đổi gen thiếu gen mã hóa thụ thể PD-1. Không có PD-1, hệ miễn dịch của chuột đã phản ứng mạnh mẽ hơn; các tế bào miễn dịch nhân lên nhiều hơn khi được kích thích

và một số con chuột, đặc biệt là những con chuột đã già, tự phát bệnh tự miễn.⁵⁸ Điều này phù hợp với ý tưởng rằng PD-1 cũng gửi tín hiệu bất hoạt cho các tế bào miễn dịch – một cái phanh khác của hệ miễn dịch – và nếu không có nó, hệ miễn dịch sẽ phản ứng mạnh hơn, quá mức dẫn đến sự phát triển bệnh tự miễn.

Bây giờ chúng ta biết rằng sau khi được kích hoạt để tham gia đáp ứng miễn dịch, tất cả các loại tế bào miễn dịch, bao gồm cả tế bào T, đều biểu hiện protein thụ thể PD-1 trên bề mặt của chúng.⁵⁹ Thụ thể này gắn vào protein trên bề mặt các tế bào khác, những tế bào này đã được tiếp xúc với các cytokine được giải phóng như là một phần của đáp ứng miễn dịch. Khi protein thụ thể PD-1 được tham gia theo cách này, tín hiệu bất hoạt được kích hoạt và tế bào miễn dịch ngừng phản ứng. Theo cách này, PD-1 là công cụ ngăn chặn phản ứng quá mức hay diễn ra quá lâu.

Ở mức độ đó, vai trò của PD-1 và CTLA-4 chồng lấn lên nhau – cả hai đều đóng vai trò là những cái phanh trong đáp ứng miễn dịch – nhưng chúng hoạt động trong những bối cảnh khác nhau. Các protein mà PD-1 gắn vào được tạo ra trong các tế bào bị viêm trong khi CTLA-4 gắn vào các protein trên các tế bào miễn dịch khác, chẳng hạn như tế bào đuôi gai. Một hàm ý của điều này là PD-1 có thể đặc biệt quan trọng trong việc làm giảm đáp ứng miễn dịch đang diễn ra tại chỗ, trong khi CTLA-4 có lẽ quan trọng hơn trong việc làm giảm toàn bộ hệ thống để ngăn ngừa một loại bệnh tự miễn trên toàn cơ thể. Việc hiểu được vai trò bổ sung lẫn nhau của những cái phanh trong miễn dịch là ưu tiên hàng đầu của nghiên cứu nhưng từ những gì chúng ta đã biết, việc chặn PD-1 có thể đặc biệt mạnh mẽ trong việc thúc đẩy phản ứng chống khối u cục bộ, giải phóng các tế bào miễn dịch đã xâm nhập vào khối u nhưng đang bị “cầm chân” ở đó bằng PD-1.

Chương trình phát triển thuốc chặn PD-1 được hưởng lợi từ những gì học được ở quá trình phát triển thuốc chặn CTLA-4.⁶⁰ Chẳng hạn, lúc này chúng ta đã biết rằng cần một thời gian nhất định để bệnh nhân xuất hiện những tiến triển rõ ràng, và có lẽ quan trọng nhất là thành công của liệu pháp chặn CTLA-4 thu hút sự tham gia của tất cả các công ty dược phẩm lớn trên thế giới. Các thử nghiệm lâm sàng đã sớm chứng minh rằng việc chặn PD-1 thậm chí còn hiệu quả hơn việc chặn CTLA-4 ở bệnh nhân ung thư da ác tính và dẫn đến ít tác dụng phụ hơn.⁶¹ Các bệnh ung thư khó điều trị khác đã được chứng minh là dễ bị hệ miễn dịch tấn công khi PD-1 bị chặn.⁶² Về mặt khoa học, điều này có nghĩa là những thành công có được từ việc chặn CTLA-4 không chỉ là một sự may mắn. Ý tưởng đằng sau nó đã đúng, nghĩa là chúng ta có

thể chống lại bệnh tật bằng cách đảm bảo hệ miễn dịch không tự tắt.

Đây vẫn chỉ là một khởi đầu. Bây giờ chúng ta biết hơn hai mươi thụ thể “phanh” khác trong hệ miễn dịch.⁶³ Hầu hết trong số này bất hoạt các loại tế bào miễn dịch cụ thể: tế bào NK, đại thực bào, tế bào đuôi gai, tế bào T, tế bào B hay các loại khác. Bây giờ chúng ta phải kiểm tra, trong các phòng thí nghiệm hàn lâm và các công ty lớn hay nhỏ, xem liệu các kháng thể ngăn chặn các thụ thể này, riêng lẻ hay kết hợp, có giải phóng các tế bào miễn dịch để giải quyết các loại ung thư khác nhau. Và không chỉ ung thư: các tế bào miễn dịch cũng bất hoạt sau khi chống lại nhiễm virus lâu dài, chẳng hạn như HIV. Vì vậy, việc tháo phanh có thể giúp giải phóng hệ miễn dịch chống lại các bệnh truyền nhiễm mạn tính.

Thật không may, chúng ta không thể dự đoán loại ung thư hay các bệnh khác sẽ bị ảnh hưởng nhiều nhất từ việc loại bỏ “phanh” khỏi một loại tế bào miễn dịch cụ thể; hệ thống quá phức tạp và sự hiểu biết của chúng ta còn quá ít. Nhưng chúng ta đã xác định được nhiều cái phanh trong hệ thống và có công nghệ để tắt chúng từng cái một. Eric Vivier, người đồng sáng lập một công ty tìm kiếm các chất ức chế trạm kiểm soát mới, “Chúng ta không biết tất cả mọi thứ, nhưng có lẽ chúng ta biết đủ... Mọi thứ bạn phải làm [tiếp theo] là một vụ đánh cược.”⁶⁴

Công ty của ông, được thành lập từ mối quan hệ bạn bè giữa một số nhà khoa học đã xác định và nghiên cứu các thụ thể kiểm tỏa trên các tế bào NK, đã đặt cược rất lớn vào việc ngăn chặn các thụ thể trên các tế bào này. Việc đặt cược của họ có thành công hay không là điều không thể biết, nhưng đối với toàn nhân loại, có vô số công ty ngăn chặn tất cả các loại thụ thể trên các tế bào miễn dịch khác nhau, một mình hay kết hợp và kiểm tra những gì xảy ra trong các bệnh khác nhau – nói cách khác, đặt cược vào nhiều đối tượng khác nhau – dường như là một chiến lược hợp lý.

Tuy nhiên, đối với bệnh nhân, khi các chất ức chế trạm kiểm soát mới được phát hiện, việc tìm ra cách xác định xem ai có cơ hội phản ứng tốt nhất với chúng là điều quan trọng hơn bao giờ hết. Việc lần lượt thử trên từng người đơn giản là quá thô thiển. Để tránh sử dụng chất ức chế trạm kiểm soát cho bệnh nhân có khả năng bị tác dụng phụ nghiêm trọng và để đảm bảo họ được sử dụng chất có khả năng đáp ứng tốt nhất, chúng ta cần tìm hiểu chính xác những gì đang xảy ra bên trong bệnh nhân trước. Các biện pháp khác nhau được sử dụng cho mục đích này được mang tên “chất đánh dấu sinh học”. Một chất đánh dấu sinh học quen

thuộc, thường thấy trong bệnh viện, là số lượng tế bào máu; nhìn lướt qua số lượng tế bào trong một giọt máu có thể hé lộ các trường hợp bị thiếu máu hay nhiễm trùng. Nhưng một bảng với số lượng tế bào máu đơn giản là một đánh giá phổ rộng và không chính xác. Trong trường hợp các chất ức chế trạm kiểm soát, chúng ta cần các chất đánh dấu sinh học chính xác hơn nhiều.

Một chất đánh dấu sinh học tiềm năng sẽ giúp kiểm tra hệ thống phanh nào đã được bật lên ở bệnh nhân bằng cách kiểm tra các thụ thể phanh nào có mặt trên bề mặt tế bào miễn dịch. Điều này sẽ cho phép chúng ta chọn một chất ức chế trạm kiểm soát nhắm vào các thụ thể cụ thể đó. Khối u của một người cũng có thể được phân tích để xác định xem liệu nó có chứa các phân tử protein kích hoạt các thụ thể phanh đặc biệt trên các tế bào miễn dịch hay không. Về nguyên tắc, điều này có thể dự đoán liệu việc chặn hệ thống phanh PD-1 có hiệu quả hay không. Thật không may, điều này là không dễ dàng, và dự đoán đáp ứng của bệnh nhân theo cách này đã gây tranh cãi.⁶⁵ Đầu tiên, hệ thống kiểm tỏa là linh động; biết những gì đang giữ cho hệ miễn dịch trong tầm kiểm soát ngày này có thể không phản ánh hết tình hình của nó vào ngày hôm sau. Ngoài ra, mọi thứ có thể thay đổi như là kết quả của điều trị; như là một cái phanh được tháo gỡ nhờ chất ức chế trạm kiểm soát, một khối u có thể thích nghi để sử dụng một hệ thống phanh khác. Cùng với điều này, các tế bào miễn dịch và tế bào ung thư có sự thay đổi lớn, ngay cả trong một bệnh nhân. Một khối u đôi khi không phải là một bệnh đơn lẻ mà là hơn một triệu bệnh khác nhau, do mỗi tế bào trong hàng triệu tế bào ung thư đó hơi khác nhau. Nhiệm vụ tìm kiếm chất đánh dấu sinh học rất quan trọng nhưng là một lĩnh vực nghiên cứu còn non trẻ.

Thực tế là việc tìm kiếm chất đánh dấu sinh học có thể sớm đưa chúng ta đến những vấn đề khác. Mặc dù ít người tranh luận về việc biết trước liệu việc chặn hệ thống phanh PD-1 có thể giúp ích cho bệnh nhân ung thư hay không, nhưng không phải là một bước nhảy vọt từ việc sử dụng các chất đánh dấu sinh học theo cách này sang sử dụng chúng để mô tả hệ miễn dịch của một người từ lâu trước khi gặp vấn đề đã trở nên rõ ràng. Điều gì sẽ xảy ra nếu chúng ta có thể kiểm tra một cách chi tiết trạng thái hệ miễn dịch của một người – để kiểm tra xem, Chẳng hạn, liệu một số tế bào miễn dịch cụ thể nào đó có khả năng gây bệnh tự miễn ở tuổi già hay không; để theo dõi những thay đổi trong số lượng tế bào điều tiết mà một người có? Cũng như dự đoán ai sẽ được hưởng lợi nhiều nhất từ một loại thuốc cụ thể, điều này có thể cho chúng ta đánh giá chính xác về sức khỏe tổng thể của ai đó và cho phép chúng ta dự đoán bệnh nào mà một người đặc biệt dễ mắc

phải. Nghiên cứu di truyền và nhất là xét nghiệm di truyền gây ra một cuộc tranh luận lớn do nỗi sợ rằng chúng sẽ dẫn đến kỹ thuật mang tính xã hội trong tác phẩm *Thế giới mới tươi đẹp* của Huxley. Tuy nhiên, chúng ta vẫn có thể kết thúc ở đó thông qua một con đường bất ngờ: khoa học về hệ miễn dịch.

Một lý do điều này có thể không xảy ra, bất kể hệ thống luật pháp của chính phủ ra sao, là do hệ thống có thể quá phức tạp để dự đoán được. Quan sát kỹ hơn về cách hệ thống kiểm soát miễn dịch thực sự hoạt động mới thấy hệ thống này phức tạp như thế nào. Một cách mà CTLA-4 phong tỏa các tế bào T là khóa và che các protein kích thích trên các tế bào khác – che đi một cách hiệu quả các tín hiệu báo động của hệ miễn dịch. Nhưng cùng với điều này, CTLA-4 có thể lấy các protein đồng kích thích trên các tế bào miễn dịch khác và không chỉ che giấu chúng mà còn tách chúng ra và phá hủy chúng, ngăn chặn hiệu quả toàn bộ các tín hiệu báo động của hệ thống.⁶⁶ Và đó chưa phải là tất cả. Trên thực tế, ngoài là một cái phanh đối với các tế bào miễn dịch, CTLA-4 cũng là một máy gia tốc, theo nghĩa nó có thể làm cho các tế bào miễn dịch di chuyển nhanh hơn.⁶⁷ Điều này có ít nhất hai hậu quả. Đầu tiên, nó làm giảm thời gian tiếp xúc giữa các tế bào miễn dịch, làm giảm khả năng tương tác và làm giảm phản ứng tổng thể.⁶⁸

Thứ hai, nó khiến các tế bào miễn dịch di chuyển nhanh khó giữ tế bào ung thư đủ lâu để tiêu diệt nó.⁶⁹ Có lẽ, chặn CTLA-4 giúp bệnh nhân ung thư bằng cách dừng một số quy trình này. Nhưng có thể nó cũng làm một cái gì đó khác.

Allison đã sử dụng một kháng thể để khóa thụ thể CTLA-4, qua đó ngăn nó hoạt động. Tuy nhiên, các kháng thể được sản xuất tự nhiên trong cơ thể con người không chỉ đơn thuần là ngăn chặn bất cứ thứ gì mà chúng gắn vào. Kháng thể là các phân tử protein hình chữ Y, như một phần của sự bảo vệ miễn dịch tự nhiên của chúng ta, khóa vào mầm bệnh hay các tế bào bị bệnh. Đầu nhọn đôi của kháng thể dính vào mầm bệnh hay tế bào bị bệnh, trong khi đầu sau lộ ra ngoài. Các tế bào miễn dịch có các thụ thể phù hợp với phần đuôi của một kháng thể và khi điều này xảy ra, tế bào miễn dịch được kích hoạt để tiêu diệt hay nuốt chửng bất cứ thứ gì mà đầu trước kháng thể gắn vào. Điều này có nghĩa trong khi đầu trước của kháng thể trong liệu pháp của Allison có thể ngăn thụ thể CTLA-4 hoạt động, thì về mặt lý thuyết, đầu sau của kháng thể có thể thu hút các tế bào miễn dịch khác đến để tiêu diệt các tế bào T mà kháng thể đã gắn vào. Khi mới nhìn qua, tiêu diệt tế bào miễn dịch dường như không phải là việc hữu ích để tăng cường phản ứng chống khối u. Nhưng có một bước ngoặt

quan trọng ở đây.

Các tế bào T điều tiết – các tế bào bảo vệ mà Shimon Sakaguchi phát hiện ra, được thảo luận trong Chương 7 – có hàm lượng CTLA-4 cao ở bề mặt. Vì vậy, về mặt lý thuyết, kháng thể của Allison có thể khóa vào các tế bào T điều tiết và gắn thẻ chúng để tiêu diệt. Điều này có xảy ra trên bệnh nhân hay không vẫn còn gây tranh cãi. Nhưng nếu điều này là chính xác, thì kháng thể của Allison có thể tháo bỏ sự kiểm tỏa hệ miễn dịch theo cách hoàn toàn khác với cách ông nghĩ: nó có thể hoạt động một phần bằng cách kích hoạt sự phá hủy các tế bào T điều tiết.

Nhìn chung, cơ chế chính xác mà kháng thể chống lại CTLA-4 giúp bệnh nhân ung thư chưa hoàn toàn rõ ràng; nó có thể có nhiều hiệu ứng.⁷⁰ Ở một mức độ nào đó, điều này không quan trọng; điều quan trọng là thể giới được cứu. Nhưng ở một mức độ khác, cơ chế hoạt động của nó rất quan trọng – không phải chỉ là vấn đề lợi ích học thuật, không phải chỉ vì thỏa mãn sự tò mò, mà bởi hiểu biết sâu sắc hơn về cơ chế hoạt động của các hệ thống phanh của hệ miễn dịch và cách các kháng thể trị liệu này giúp bệnh nhân có thể cho phép chúng ta điều chỉnh thiết kế của kháng thể, giúp chúng tăng hiệu quả, nhận biết bệnh nhân nào nên được điều trị và tạo ra các lựa chọn thay thế nhắm vào các phân tử khác liên quan đến quá trình tương tự.

Một cách để hiện thực hóa mong muốn của Allison – thúc đẩy sự thành công của các chất ức chế trạm kiểm soát – là sử dụng không chỉ mình chúng, mà còn cùng các loại thuốc khác. Một sự kết hợp của bốn thành tố – một kháng thể nhắm mục tiêu khối u, một cytokine, một loại vaccine và một chất ức chế trạm kiểm soát – đã được chứng minh, trên chuột, giúp loại bỏ các khối u lớn mà nếu không thì vô phương cứu chữa.⁷¹ Mỗi thuốc có một tác dụng nhất định nhưng cùng nhau chúng có thể là một phương thuốc. Sự kết hợp của các loại thuốc khác nhau gần như chắc chắn sẽ hữu ích ở bệnh nhân ung thư nhưng vấn đề là phải tìm ra hỗn hợp phù hợp. Có một số lượng lớn các hoán đổi có thể được thử và mỗi thành phần sẽ có các yêu cầu về liều lượng và thời gian riêng, cũng có thể khác nhau tùy thuộc vào loại thuốc được đưa vào trong liệu trình. Có một cách tiếp cận là đặt cược vào nhiều “ván bài”, nhưng chúng ta không có đủ bệnh nhân để thử một phần nhỏ của tất cả các phương án kết hợp có thể. Chúng ta không thể đặt cược vào may rủi; chúng ta cần một chiến lược, đòi hỏi các viện khoa học khác nhau phải làm việc cùng nhau.

Sean Parker, doanh nhân tỉ phú, nhà đồng sáng lập dịch vụ chia sẻ

âm nhạc Napster và chủ tịch đầu tiên của Facebook, do Justin Timberlake thủ vai trong bộ phim *Mạng xã hội*. Năm 2016, ở tuổi ba mươi sáu, anh đã quyên góp 250 triệu đô-la để thành lập Viện Parker, một sự hợp tác của hơn bốn mươi phòng thí nghiệm trên sáu trung tâm ung thư của Mỹ, hay nói theo cách của anh, “Dự án Manhattan để chữa ung thư bằng hệ miễn dịch.”⁷² Anh ra mắt học viện với một bữa tiệc tại ngôi nhà trị giá hàng triệu đô-la của mình ở Bel Air, Los Angeles. Khách mời bao gồm các diễn viên Tom Hanks, Goldie Hawn và Sean Penn, ảo thuật gia David Blaine, diễn viên hài James Corden và nhạc sĩ Red Hot Chili Peppers, Katy Perry và Lady Gaga. Hoạt động phổ biến này đã đưa liệu pháp miễn dịch ung thư lên mọi ngõ ngách của phương tiện truyền thông. “Ai không thích một lượng lớn tiền mặt? Đó là một điều tuyệt vời,” Tom Hanks đã nói như vậy với một kênh truyền hình. “Sean Parker, tham gia sáu tổ chức và khiến chúng hoạt động như một tổ chức để chúng chia sẻ tất cả thông tin về nghiên cứu ung thư và liệu pháp miễn dịch, và nó sẽ thay đổi cách nghiên cứu về bệnh ung thư và cách điều trị bệnh ung thư. Đó là một điều hết sức tuyệt vời, bạn không thấy thế sao?”⁷³ Parker, với khối tài sản ước chừng 3 tỉ đô-la,⁷⁴ bị thôi thúc trong cuộc chiến với bệnh ung thư phần là vì một trong những người bạn thân của anh, Laura Ziskin, một nhà sản xuất của nhiều bộ phim như *Pretty Woman* và *The Amazing Spider-Man*, đã chết vì ung thư năm 2011, ở tuổi sáu mươi mốt. Parker nói rằng anh ta muốn hack ung thư giống như anh ta đã hack ngành công nghiệp âm nhạc. Đối với anh, hack là “một cách giải quyết thông minh hay một cách thông minh tận dụng một hệ thống hiện có để làm điều gì đó mà bạn không nghĩ rằng nó sẽ có thể làm được” – mà đối với anh, việc hiện thực hóa liệu pháp miễn dịch cũng là hack.⁷⁵ Ung thư chắc hẳn là phức tạp hơn ngành công nghiệp âm nhạc nhưng thái độ của Parker rất được chào đón. “Tin tức chia sẻ những giá trị nhất định,” anh viết trên *Wall Street Journal*, “một xu hướng chống chính quyền, niềm tin vào sự minh bạch triệt để, cái mũi để đánh hơi các lỗ hổng trong hệ thống, mong muốn hack các vấn đề phức tạp sử dụng công nghệ và giải pháp xã hội tinh tế, và niềm tin gần như tôn giáo vào sức mạnh của dữ liệu để hỗ trợ giải quyết những vấn đề đó.”⁷⁶

Bên cạnh việc cung cấp tiền, thay đổi lớn mà Viện Parker nhắm đến là thay đổi cách tổ chức nghiên cứu ung thư. Thông thường, các nhà nghiên cứu tại các trung tâm ung thư khác nhau sẽ phải cạnh tranh với nhau để xin tài trợ của chính phủ. Điều này có nghĩa là có một sự khuyến khích giữ bí mật dữ liệu trong nhiều tháng để các hồ sơ được đánh giá. Với sự tài trợ chung từ Parker,

việc chia sẻ ý tưởng ngay lập tức trở nên dễ dàng hơn. Sản phẩm trí tuệ được tạo ra ở bất kỳ trung tâm nào trong số đó có liên quan cũng được chia sẻ và một cơ quan điều phối chung giúp đảm bảo rằng các khám phá không bị mất theo các công ty khởi nghiệp nhỏ bị sụp đổ, hay bị ngưng trệ bởi các công ty được phẩm lớn mà ưu tiên của nó có thể nhanh chóng thay đổi. Lợi ích được tạo ra từ tài sản trí tuệ sẽ được chia sẻ giữa những người khám phá và tất cả các trung tâm ung thư liên quan. Một trung tâm riêng lẻ có thể kiếm được nhiều tiền hơn bằng cách giữ tài sản trí tuệ của riêng họ, nhưng Parker đã thuyết phục các trung tâm ung thư khác đăng ký để chia sẻ vì nó mang lại cho mọi người cơ hội chiến thắng nhiều thứ hơn.⁷⁷

Trước đây từng là đối thủ của nhau, Bluestone và Allison hiện đang làm việc cùng nhau dưới sự bảo trợ của Viện Parker. Có lẽ việc các nhà lãnh đạo viện đều đã nghỉ hưu cũng tốt, họ vốn đã cực kỳ thành công. Việc rút lui này khuyến khích sự động não và bầu không khí được vay mượn từ Thung lũng Silicon: chấp nhận rủi ro, thất bại sớm, tiếp bước sau thất bại.⁷⁸ Các thủ tục giấy tờ cũng đã được sắp xếp hợp lý. Đối với bất kỳ công ty nào muốn thử nghiệm một loại thuốc mới, họ chỉ cần ký một thỏa thuận duy nhất với Viện Parker để bắt đầu làm việc trên tất cả sáu trung tâm ung thư. Trước đây, phải mất nhiều tháng trì hoãn để hợp đồng được đàm phán với từng trung tâm riêng lẻ.⁷⁹

Bluestone là chủ tịch đầu tiên của Viện. Ông nói rằng Parker đã cung cấp các nguồn lực cần thiết để thử mọi thứ khác nhau, để tạo ra một “không gian” nơi mọi người tin tưởng lẫn nhau và chia sẻ ý tưởng. Ông nói, “Thành thật mà nói, chúng ta đang trong một cuộc cách mạng đáng kinh ngạc, [một] cuộc cách mạng y sinh. Nó không giống như cuộc cách mạng cuối thập niên 1800 đến đầu thập niên 1900 trong cuộc cách mạng công nghiệp. Chúng ta có nhiều quyền truy cập hơn vào tri thức, chúng ta có nhiều quyền truy cập hơn vào các công cụ, vì vậy bạn có nhiều quyền truy cập vào các ý tưởng tuyệt vời hơn bao giờ hết trong khoa học y sinh học... Công nghệ của tế bào miễn dịch cực kỳ phức tạp nhưng chúng ta bắt đầu có thể giải mã được điều đó, và chúng ta bắt đầu có thể sử dụng nó để tấn công ung thư.”⁸⁰

Cuộc cách mạng mà ông nói đến không chỉ liên quan đến các chất ức chế trạm kiểm soát; hiện nay có hàng trăm nhánh ngành trị liệu miễn dịch. Một trong những lĩnh vực mà Viện Parker nhắm đến để tạo ra sự khác biệt là kiểm tra xem các ý tưởng khác nhau có thể kết hợp được hay không. Một lý do mà các chất ức chế trạm kiểm soát không có tác dụng đối với tất cả mọi người có lẽ là do

chúng hoạt động tốt nhất trong việc giải phóng đáp ứng miễn dịch đã có ở một người – ngụ ý rằng chúng sẽ không hoạt động tốt đối với các bệnh ung thư có ít đột biến và ít thấy bởi hệ miễn dịch. Một cách để giải quyết vấn đề này là kết hợp các chất ức chế trạm kiểm soát với một phương pháp điều trị khác, để hoàn toàn chắc chắn rằng một bệnh nhân có các tế bào miễn dịch có khả năng phát hiện ung thư.

Vậy, làm thế nào điều này có thể được thực hiện? Nhớ lại từ Chương 3 về cách Steven Rosenberg cố gắng điều trị ung thư trong thập niên 1980.⁸¹ Ông đã phân lập các tế bào miễn dịch từ bệnh nhân, tăng cường hoạt động của chúng trong một đĩa nuôi cấy trong phòng thí nghiệm (với cytokine) và sau đó truyền lại cho bệnh nhân. Cách này đôi khi thành công nhưng có vấn đề nghiêm trọng với tác dụng phụ. Một lý do khiến phương pháp này không hiệu quả, đặc biệt là vì đó là một lô các tế bào miễn dịch được nuôi cấy trong một đĩa nuôi cấy phòng thí nghiệm có chứa các tế bào miễn dịch thuộc nhiều loại khác nhau, chỉ một số ít trong số đó có thể tấn công khối u. Năm 2011, Carl June tại Đại học Pennsylvania đã sử dụng một phương pháp tinh vi hơn – và chữa khỏi cho một bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu.⁸²

Giống như Rosenberg trước đây, ông đã trích xuất các tế bào T từ bệnh nhân, nhưng trước khi được truyền trở lại vào bệnh nhân, các tế bào T đã được điều khiển di truyền theo cách mà một thụ thể mới được thêm vào chúng, nhắm vào bệnh nhân ung thư. Đây được gọi là liệu pháp tế bào CAR T, được đặt tên cho thụ thể được thêm vào – CAR là viết tắt của thụ thể kháng nguyên khảm (chimeric antigen receptor) – được tạo thành từ đầu trước của một kháng thể gắn vào các tế bào ung thư và một đầu sau kích hoạt tế bào T để tiêu diệt. Theo cách này, một tế bào T của bệnh nhân được lập trình lại để nhắm đích và tiêu diệt các tế bào ung thư của chính họ. Trên thực tế, ý tưởng cho sự đổi mới này đã được đề xuất vào năm 1989, hơn hai thập niên trước khi nó trở thành liệu pháp thành công.⁸³ Việc mất nhiều thời gian đến vậy là do phải phát triển một quy trình để gắn thêm một thụ thể vào tế bào T. Cuối cùng, June đã sử dụng một phiên bản virus HIV bị vô hiệu hóa, khai thác khả năng lây nhiễm tự nhiên của virus để lây nhiễm các tế bào T và chèn một bản sao gen của nó vào bất kỳ tế bào nào mà nó lây nhiễm.⁸⁴

June và các đồng nghiệp của ông hi vọng rằng liệu pháp tế bào CAR T có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân ung thư nhưng không dám mơ đến sự phục hồi hoàn toàn. Hai trong số ba bệnh nhân đầu tiên đạt được sự thuyên giảm như vậy. Người đầu tiên,

một nhà khoa học sáu mươi lăm tuổi bị ung thư bạch cầu lympho mạn tính, đã được điều trị với liều 14 triệu tế bào T biến đổi gen. Ông đã viết nặc danh cho trang web của Đại học Pennsylvania: “Tôi vẫn đang cố gắng nắm bắt sự to lớn của những gì mà tôi là một phần – và kết quả này sẽ có ý nghĩa với vô số người khác mắc bệnh bạch cầu lympho mạn tính hay các dạng ung thư khác. Khi tôi còn là một nhà khoa học trẻ, như nhiều người, tôi chắc chắn, tôi đã mơ ước rằng tôi có thể có một khám phá tạo ra sự khác biệt cho nhân loại – tôi chưa bao giờ tưởng tượng mình sẽ là một phần của thí nghiệm.”⁸⁵

Ngày 30 tháng 8 năm 2017, FDA đã cấp phép cho việc sử dụng tế bào CAR T cho một loại ung thư và một vài tuần sau đó cho một loại khác, làm cho loại thuốc “sống” này trở thành cuộc cách mạng rõ rệt.

Phiên bản tối ưu của loại trị liệu này là những gì giờ đây chúng ta cần. Có rất nhiều thông số cần giải quyết: chúng ta chưa biết phân tử nào trên người bị ung thư là mục tiêu tốt nhất, chúng ta chưa biết liệu mọi tế bào ung thư có phải có cùng một đặc tính hay không, chúng ta chưa biết làm thế nào để hạn chế khả năng các tế bào bên ngoài khỏe mạnh bị tấn công, gây ra tác dụng phụ không mong muốn, v.v. Ít nhất về nguyên tắc, loại trị liệu này có thể được sử dụng rộng rãi hơn ở bệnh nhân ung thư. Chẳng hạn, các tế bào CAR T cũng có thể được thiết kế để tiêu diệt phần nhỏ tế bào miễn dịch đang gây ra bệnh tự miễn.⁸⁶ Một trong những vấn đề lớn nhất hiện nay là độc tính của các tế bào miễn dịch có hệ gen tăng cường. Phiên bản liệu pháp tế bào T của June tinh vi hơn so với Rosenberg, nhưng một ngày nào đó, có lẽ công việc của June cũng sẽ trở thành tương đối thô sơ.

June, Bluestone và những người khác tại Viện Parker đang tìm cách kết hợp ý tưởng về liệu pháp tế bào CAR T với ý tưởng về các chất ức chế trạm kiểm soát. Công nghệ mới về tác động gen các tế bào được giúp dễ dàng điều chỉnh các tế bào miễn dịch giống nhau theo nhiều cách.⁸⁷ Kế hoạch mới là thiết kế các tế bào T giống nhau không chỉ có một thụ thể có thể nhận ra ung thư mà còn cắt bớt một hệ thống kiểm soát thường thấy ở các tế bào T bình thường. Bằng cách đó, người ta hi vọng, các tế bào T được tăng cường sẽ chiến đấu lâu hơn trong cơ thể. Và bởi vì các tế bào T này sẽ được thiết kế để nhận ra trực tiếp tế bào ung thư ở người, nên hi vọng rằng việc hãm các tế bào này sẽ gây ra ít tác dụng phụ hơn so với các phương pháp điều trị giải phóng hệ miễn dịch một cách rộng khắp.

Các phương pháp điều trị ung thư mới khác đã xuất hiện từ những nơi tưởng chừng như không thể. Chẳng hạn, dạng mới của thalidomid – loại thuốc từng được sử dụng để làm giảm bớt ốm nghén nhưng làm cho hàng ngàn trẻ sơ sinh tử vong hay dị tật chân tay bẩm sinh – cũng có thể tăng cường khả năng của hệ miễn dịch để tấn công các tế bào ung thư. Thalidomid được phát hiện vào đầu năm 1954 dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình tìm kiếm cách rẻ hơn để sản xuất kháng sinh. Công ty dược phẩm Grünenthal của Đức đã thử nghiệm hóa chất mới này bằng nhiều cách, tìm kiếm một căn bệnh để chiến đấu với nó, cuối cùng dẫn đến việc sử dụng nó như một loại thuốc an thần và ngăn ngừa ốm nghén. Hơn 10.000 trẻ sơ sinh đã bị dị dạng bởi thalidomid, bị tổn thương bởi thứ được cho là thuốc. Năm 1962, loại thuốc này đã bị cấm trên toàn thế giới. Tuy nhiên, một vài năm sau đó, các giai thoại đã xuất hiện rằng thalidomid có thể giúp điều trị bệnh nhân bị một số biến chứng nhất định của bệnh phong.⁸⁹ Nghiên cứu điều này, các nhà khoa học nhận ra rằng thalidomid có nhiều tác dụng với cơ thể con người, bao gồm cả hệ miễn dịch. Công ty Celgene của Mỹ đã tạo ra một dẫn xuất an toàn hơn của thalidomid, hiện được bán dưới tên Revlimid, có thể giúp điều trị ít nhất một loại ung thư, đa u tủy.⁹⁰ Thuốc này đã giúp cha tôi, người bị mắc bệnh u tủy, sống được thêm nhiều năm. Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của tôi đã giúp hiểu được cách dẫn xuất này của thalidomid hoạt động, giúp tạo ra các ý tưởng cho các phiên bản thậm chí còn tốt hơn. Nó hoạt động theo nhiều cách, nhưng một trong số đó là hạ thấp ngưỡng mà các tế bào NK có thể được kích hoạt để tấn công các tế bào ung thư.⁹¹

Chúng ta đang ở buổi bình minh của một cuộc cách mạng về sức khỏe. Nhưng vấn đề rất lớn hiện nay là tình trạng nghèo đói toàn cầu. Gần một nửa thế giới sống dưới 2 đô-la một ngày, và ngành kinh tế giúp sản xuất và cung cấp thuốc mới là một loại bị kích khác. Nỗ lực mờ nhạt của chúng ta để phát triển vaccine cho virus Ebola kể từ khi phát hiện vào năm 1976 là một trường hợp điển hình; virus này hầu như không được nghiên cứu cho đến khi các nước giàu hơn cảm thấy bị đe dọa.⁹² Mặc dù nó liên quan đến vấn đề sống chết, ngành công nghiệp dược phẩm là một ngành kinh doanh, không phải là một tổ chức từ thiện, và khi quyết định các ưu tiên nghiên cứu, tiềm năng lợi nhuận tài chính là một yếu tố quan trọng, nếu không muốn nói là yếu tố quyết định. Mặc dù đây là một cuốn sách về ý tưởng, khoa học, lịch sử và hành trình của chúng ta như một loài, nhưng sẽ là lừa dối – không trung thực – nếu viết về các loại thuốc mới mà không đề cập đến các vấn đề tài chính cản trở chúng ta: chúng ta rất cần các viện quốc tế mới và

các cách khác nhau để tài trợ cho nghiên cứu y tế và thuốc men, nơi hạnh phúc của nhân loại và sự sống khác trên Trái đất là tối quan trọng và lợi nhuận tài chính thì không liên quan. Tôi hi vọng thế giới mới tươi đẹp này đang chờ đợi chúng ta phía trước.

Như với tất cả các cuộc cách mạng khoa học, kiến thức mới không phải là tất cả. Chúng ta sẽ được phán xét bởi con cháu chúng ta, không phải bởi những gì chúng ta biết, mà bởi những gì chúng ta làm với những gì chúng ta biết.

Phân kết

KHOA HỌC BAO GỒM RẤT NHIỀU THỨ. Một phương pháp, một hành trình, một con đường đến quyền năng, tri thức, một thứ bạn thích hay ghét ở trường, một trò chơi ghép hình với vô số mảnh ghép, một lực lượng tốt và xấu đã tạo ra cả đồ ăn lẫn bom. Có thể cho rằng, những thành tựu lớn nhất của nó đã, đang và sẽ đến một lúc nào đó trong việc chữa trị các bệnh.

Tuy nhiên, phương thuốc riêng của cơ thể chúng ta – hệ miễn dịch – mạnh hơn nhiều so với bất kỳ loại thuốc nào chúng ta nghĩ ra. Hầu hết mầm bệnh được xử lý bởi cơ thể mà chúng ta gần như không biết. Trong nhiều thập niên, chúng ta đã bắt đầu nắm bắt được cách thức hoạt động của nó – bằng cách kiểm tra những gì xảy ra khi một loại tế bào bị thiếu hay thừa, khi một gen bị bất hoạt hay tăng cường, khi một chuỗi phản ứng hóa học được bật hay tắt. Từng bước một, với những bước hụt vô tình, chúng ta đã khám phá ra nhiều bí mật của hệ miễn dịch. Nhưng giống như hệ mặt trời, hệ thống tài chính – bất kỳ hệ thống lớn nào – hệ miễn dịch vẫn còn nhiều bí ẩn. Tất cả các lý thuyết đều có vết nứt trong đó, mỗi ý tưởng chỉ hoạt động trong một số tình huống nhất định, mọi thứ chỉ là một dạng gần đúng. Tôi và hàng ngàn người khác tiếp tục cố gắng hiện cuộc sống của chúng tôi để giải quyết những câu hỏi còn tồn tại. Một ngày nào đó chúng ta có thể tìm thấy một lý thuyết thống nhất về hệ miễn dịch, một vài nguyên tắc để nắm bắt chính xác cách thức hoạt động của tất cả, hay một sơ đồ có thể nằm trọn trên một cái áo phông. Nhưng giấc mơ đó có thể không bao giờ thành hiện thực. Và nó thậm chí có thể là điều sai lầm để nhắm đến.

Có lẽ hệ miễn dịch – và hệ thống sinh học của con người nói chung – đa nguyên hơn cái chúng ta đang có xu hướng hình dung. Các nhà vật lý từ lâu đã học cách sống với thực tế kỳ lạ rằng ánh sáng đôi khi thể hiện giống như sóng nhưng đôi khi lại như hạt. Cách chúng ta nghĩ về ánh sáng thay đổi tùy theo phép đo được thực

hiện; một góc nhìn bất kỳ nào cũng là quá hẹp với bức tranh lớn. Với tôi, dường như sự phức tạp của hệ miễn dịch có nghĩa là nó cũng hoạt động kỳ lạ. Hành vi của nó không thể được giải thích đơn giản bằng một đoạn tóm lược ngắn gọn, chẳng hạn như hệ miễn dịch được thiết lập để tìm kiếm sự nguy hiểm hoặc để phân biệt bản thân với cái không là của mình. Đây là những ý tưởng hữu ích, mạnh hơn phép ẩn dụ, nhưng yếu hơn những quy luật chi phối lên mọi thứ. Vì hệ miễn dịch, cũng như tất cả hệ thống sinh học của con người, phát triển mà không có bất kỳ nguyên tắc nền tảng nào, có thể sẽ là vô ích khi chúng ta luôn cố gắng tìm kiếm dù chỉ là một nguyên tắc như vậy.

Trong tương lai gần, bất kể chúng ta có thể mô tả hệ thống theo cách đơn giản hay không, chúng ta có thể dự đoán về sức khỏe của một người bằng cách thực hiện một vài phép đo chính xác – phân tích chi tiết các tế bào máu khác nhau, và quy nạp thông tin đó thành một mô phỏng toán học hay tính toán (giống như toán học cung cấp một cách duy nhất để mô tả biểu hiện của ánh sáng). Trong khi đó, bằng cách sử dụng kiến thức hiện có, chúng ta có thể đưa ra những lựa chọn lối sống thông minh và tạo ra các loại thuốc mới để chống lại nhiễm trùng, ung thư, bệnh tự miễn và các bệnh ác tính khác. Nhưng cái chết sẽ chưa bị xóa bỏ và thiên đường vẫn còn là cái gì đó xa vời. Từ đây, chúng ta phải bước về phía trước một cách cẩn thận, suy nghĩ sâu sắc về những gì chúng ta định điều trị. Không phải tất cả những người điếc đều muốn tham gia vào thế giới thính giác. Và cảm giác sốc đến mức nào khi biết rằng ở Anh trong thập niên 1950 và 1960, đồng tính được xem như là một điều kiện để được điều trị bằng nội tiết tố nữ estrogen hay sốc điện. Khoa học có rất nhiều thứ nhưng có một số thứ thì hoàn toàn không phải: nó không phải là sự theo đuổi của bất kỳ điều hoàn hảo nào trong cơ thể con người.

Đối với tôi, và tôi cho rằng nhiều người khác cũng vậy, có một thứ khác mà chúng ta có được từ việc tìm hiểu các chi tiết này. Chúng ta thấy bản thân mình thực sự ra sao, điều đó nâng chúng ta lên khỏi sự buồn tẻ. Một điểm cốt yếu của khoa học – kiến thức và hành trình – là trốn chạy thực tại bằng con đường đi lên.

Lời cảm ơn

TÔI ĐẶC BIỆT BIẾT ƠN những người mà tôi được may mắn phỏng vấn cho cuốn sách này, bao gồm: Arne Akbar, Bruce Beutler, Jeffrey Bluestone, Leslie Brent, Brian Crucian, Kathryn Else, Marc Feldmann, Jordan Gutterman, Jules Hoffmann, Matthew Krummel, Lewis Lanier, Bruno Lemaitre, Janet Lord, Andrew Loudon, Andrew MacDonald, Ravinder Maini, Ofer Mandelboim, Polly Matzinger, Ruslan Medzhitov, Werner Müller, Christian Münz, Luke O'Neill, Peter Openshaw, Fiona Powh, Mark Travis, Jan Vilček, Eric Vivier và Santiago Zelenay.

Tôi cũng mang ơn nhiều người khác đã giúp tôi giải quyết các vấn đề cụ thể khi viết cuốn sách này, bao gồm: Walter Bodmer, Thiago Carvalho, Matthew Cobb, Alasdair Coles, Francesco Colucci, Stephen Eyre, Leroy Hood, Jonathan Howard, Tracy Hussell, John Inglis, Pippa Kennedy, Philippa Marrack, Steve Marsh, David Morgan, Vern Paetkau, Eleanor Riley, Christopher Rudd, David Sansom, Matthew Scharff, Kendall Smith, Robert Sinden và Jan Witkowski. Tôi vô cùng biết ơn những người đã bình luận về những phiên bản đầu tiên của một số hoặc tất cả các văn bản, bao gồm: Veronica Bartles, Doreen Cantrell, George Cohen, Mark Coles, Siamon Gordon, Salim Khakoo, Andrew MacDonald và Ofer Mandelboim. Điều quan trọng, bất kỳ lỗi nào còn lại trong cuốn sách này là trách nhiệm của riêng tôi.

Tôi cảm ơn cha mẹ tôi, Marilyn và Gerald Davis, vì sự hỗ trợ bền bỉ của họ. Tôi cũng cảm ơn Matthew Cobb, Armand Leroi và Peter Parham vì sự khuyến khích của họ và các thành viên trong nhóm nghiên cứu đã giúp định hình suy nghĩ của tôi trong nhiều năm. Tôi cũng mang ơn ban lãnh đạo trường Đại học Manchester, bao gồm Nancy Rothwell, Martin Humphries, Ian Greer và Tracy Hussell, cùng nhiều người khác, trước đây trong sự nghiệp của tôi tại Imperial College London, bao gồm Maggie Dallman, Murray Selkirk và Ian Owens, đã bồi đắp một môi trường cho phép tôi

ngiên cứu và viết về hệ miễn dịch. Tôi cũng cảm ơn Jack Strominger, người có phòng thí nghiệm tại Đại học Harvard là nơi tôi bắt đầu nghiên cứu hệ miễn dịch.

Biên tập viên của tôi, Will Hammond tại Bodley Head, đã có một ảnh hưởng quan trọng và tuyệt vời đối với cuốn sách này, từ bố cục tổng thể đến văn bản cuối cùng. Tôi cũng biết ơn David Milner, người đã sao chép và chỉnh sửa văn bản với kỹ năng tuyệt vời. Caroline Hardman, đại diện của tôi tại Hardman và Swainson, đã rất hữu ích ngay từ khi bắt đầu. Tôi cũng rất biết ơn các biên tập viên của tôi tại Doubleday Canada, Tim Rostron. Trên tất cả, tôi cảm ơn vợ tôi, Katie, cùng các con của chúng tôi Briony và Jack, về hành trình họ đã chia sẻ.

Chú thích

TỔNG QUAN

1. Cuộc phỏng vấn này chiếu trong chương trình truyền hình của BBC *The Pleasure of Finding Things Out*, một phần trong seri The Horizon, được lưu trữ online tại: <http://www.bbc.co.uk/iplayer/episode/p018dvyg/horizon-19811982-9-the-pleasure-of-finding-things-out>. Bản ghi chép của cuộc phỏng vấn này cũng có thể thấy trong cuốn sách của Jeffrey Robbins, *The Pleasure of Finding Things Out: The Best Short Works of Richard P. Feynman* (Penguin, 2001) – nhưng chỉ từ bản ghi chép, bạn không thấy được kỹ năng hùng biện hấp dẫn của Feynman. Câu chuyện về Feynman được ghi lại một cách tuyệt vời trong cuốn sách của James Gleick, *Genius: Richard Feynman and Modern Physics* (Abacus, 1992).

2. Irwin, M. R., “Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective”, *Annual Review of Psychology* **66**, 143-172 (2015).

3. Dorshkind, K., Montecino-Rodriguez, E., & Signer, R. A., “The ageing immune system: is it ever too old to become young again?”, *Nature Reviews Immunology* **9**, 57-62 (2009).

CHƯƠNG 1

1. Bilalic, M., McLeod, P., & Gobet, F., “Inflexibility of experts – reality or myth? Quantifying the Einstellung effect in chess masters”, *Cognitive Psychology* **56**, 73-102 (2008).

2. Có nhiều thí nghiệm cho thấy hiệu ứng “Einstellung” – một lĩnh vực nghiên cứu riêng. Một điểm bắt đầu đáng kể về chủ đề này nằm trong bài báo của Bilalic, M., & McLeod, P., “Why good thoughts block better ones”, *Scientific American*, **310**, 74-79, tháng 3 năm 2014.

3. Matzinger, P., "Charles Janeway, Jr, Obituary", *Journal of Clinical Investigation* **112**, 2 (2003).

4. Gayed, P. M., "Toward a modern synthesis of immunity: Charles A.

Janeway Jr and the immunologist's dirty little secret", *Yale Journal of Biology and Medicine* **84**, 131-138 (2011).

5. Janeway, C. A., Jr, "A trip through my life with an immunological theme", *Annual Review of Immunology* **20**, 1-28 (2002).

6. Ibid.

7. *State of the world's vaccines and immunization* (ấn bản thứ ba, World Health Organization Press, 2009).

8. "Variolation" là một thuật ngữ thường được sử dụng để mô tả sự chủng ngừa đậu mùa. Chủng ngừa có thể được định nghĩa là việc sử dụng một lượng nhỏ chất gây nhiễm trùng có kiểm soát, trong khi tiêm vaccine có thể được phân biệt với điều này ở chỗ là nó sử dụng mầm bệnh đã chết hoặc làm suy yếu. Các thuật ngữ chủng ngừa, tiêm chủng và tạo miễn dịch có thể được sử dụng với nghĩa rất gần nhau. Tuy nhiên, theo ý tôi, nhiều cách thức khác nhau mà các vaccine hiện đại hoạt động làm cho khó định nghĩa những thuật ngữ này và ở đây tôi đã luân phiên sử dụng chúng.

9. Rhodes, J., *The End of Plagues: The Global Battle against Infectious Disease* (Palgrave Macmillan, 2013); De Gregorio, E., & Rappuoli, R., "From empiricism to rational design: a personal perspective of the evolution of vaccine development", *Nature Reviews Immunology* **14**, 505-514 (2014).

10. Silverstein, A. M., *A History of Immunology* (second edition, Academic Press, 2009).

11. Lược sử về Hiệp hội Hoàng gia có sẵn trực tuyến tại đây: <http://royalsociety.org/about-us/history/>.

12. Mead, R., *A Discourse on the Small Pox and Measles* (John Brindley, 1748). Cuốn sách này được viết bởi Richard Mead, một bác sĩ xuất chúng ở London đã tiến hành chủng ngừa trên những bệnh nhân vào năm 1721.

Câu chuyện về thí nghiệm hoàng gia này được kể lại trong Chương

13. Trước khi tiêm chủng cho con của họ, Công nương xứ Wales đã trả tiền để chủng ngừa cho năm trẻ mồ côi trước tiên. Thử nghiệm trên tù nhân chỉ thực hiện trên người trưởng thành và bà cảm thấy cần thử nghiệm độ an toàn của quy trình trên những trẻ em khác, trước khi thử trên con của mình.

14. Cần nhớ rằng những người nổi tiếng ảnh hưởng đến quan điểm của công chúng hoàn toàn độc lập với quan điểm chính thống đang thịnh hành, chẳng hạn như của các cơ quan khoa học có liên quan. Một ví dụ là câu chuyện về Jenny McCarthy, cựu người mẫu *Playboy* và cộng sự của nam diễn viên Jim Carrey, người đã tuyên bố rằng con trai riêng của cô, Evan, đã mắc bệnh tự kỷ từ sau khi tiêm chủng. Quan điểm của cô đã thu hút sự quan tâm của một lượng khán giả khổng lồ vào khoảng năm 2007-2009, ví dụ như cô xuất hiện trên chương trình truyền hình của Oprah Winfrey. Câu chuyện cá nhân của cô gây xúc động, cô nói: “khoa học của tôi là Evan. Thằng bé đang ở nhà. Đó là khoa học của tôi.” Cô ấy đã viết một vài cuốn sách bao gồm *Louder than Words: A Mother's Journey in Healing Autism* (Plume, 2008). Câu chuyện của cô cũng được thảo luận trong sách của Mark A. Largent, *Vaccine: The Debate in Modern America* (Johns Hopkins University Press, 2012), 138-148.

15. Silverstein.

16. Jenner, E., *An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolae Vaccinae: A disease discovered in some of the Western Counties of England, particularly Gloucestershire, and known by the name of the cow pox* (1798). Văn bản mang tính bước ngoặt này đã được tái bản nhiều lần và toàn bộ văn bản có sẵn miễn phí trên web, ví dụ như ở đây: <http://www.bartleby.com/38/4/1.html>.

17. Từ vaccine được bác sĩ phẫu thuật Richard Dunning đặt ra. Việc sử dụng từ “vaccine” trong các trường hợp khác ngoài việc sử dụng đậu mùa bò để bảo vệ chống bệnh đậu mùa được cho là của Louis Pasteur (1822–1895).

18. Việc bệnh đậu mùa được giải quyết trên phạm vi toàn cầu là rất quan trọng. “Có lẽ điều tồi tệ nhất từng xảy ra với bệnh sốt rét ở các quốc gia nghèo,” nhà báo Tina Rosenberg đã viết, “là sự xóa sổ của nó trong những quốc gia giàu có,” được trích dẫn ở trang 44 trong cuốn sách tuyệt vời của Eula Biss về tiêm chủng, *On Immunity* (Graywolf Press, 2014).

19. Rhodes.

20. Mặc dù chưa được biết đến vào thập niên 1920, nhưng vào năm 1989 người ta đã biết rằng hệ miễn dịch biết về cấu tạo cơ thể chúng ta từ khi còn nhỏ, do đó nó sẵn sàng tấn công bất cứ thứ gì khác. Điều này được thảo luận sâu hơn nhiều trong cuốn sách đầu tiên của tôi, *The Compatibility Gene* (Allen Lane, 2013).

21. Oakley, C. L., "Alexander Thomas Glenney. 1882-1965", *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* **12**, 162-180 (1966).

22. Oakley, C. L., "A. T. Glenney", *Nature* **211**, 1130 (1966).

23. Ibid.

24. Đã được nuôi dưỡng trong một gia đình Kitô hữu đặc biệt bảo thủ, bị cấm đến nhà hát hoặc các buổi hòa nhạc, Glenney ít quan tâm đến bất cứ điều gì ngoài công việc.

25. Marrack, P., McKee, A. S., & Munks, M. W., "Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium", *Nature Reviews Immunology* **9**, 287-293 (2009).

26. Gura, T., "The Toll Road", *Yale Medicine* **36**, 28-36 (2002).

27. Hội nghị chuyên đề Cold Spring Harbor về sinh học định lượng là một loạt các hội nghị bắt đầu vào năm 1933. Nhiều nhà khoa học nổi tiếng đã có mặt tại cuộc họp năm 1989, bao gồm Tasuku Honjo, Leroy Hood, John Inglis, Richard Klausner, Fritz Melchers, Gustav Nossal và Rolf Zinkernagel. 20 hình ảnh từ cuộc họp đã được lưu trữ và có sẵn trực tuyến tại đây: <http://libgallery.cshl.edu/items/browse/tag/Immunological+Recognition>. John Inglis, Giám đốc Điều hành của Cold Spring Harbor Press, đã nói với tôi (qua email, ngày 25 tháng 3 năm 2015) rằng trong hồi ức của mình, Janeway đã gửi cho anh tài liệu để đưa vào biên bản cuộc họp sau sự kiện và ông đã không trình bày gì về chủ đề này trong cuộc họp. Ông có lẽ chỉ thảo luận một cách thân mật về các ý tưởng với mọi người tại cuộc họp mà thôi.

28. Janeway, C. A., Jr, "Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology", *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* **54 Pt 1**, 1-13 (1989).

29. Ibid.

30. Một số nhà khoa học không đồng tình với thuật ngữ “nhận dạng mẫu”, vì loại tương tác giữa một protein và một phân tử khác thường được gọi là “nhận dạng phân tử”. Tuy nhiên, thuật ngữ “thụ thể nhận dạng mẫu” vẫn được sử dụng phổ biến ngày nay.

31. Charles Janeway, với đồng nghiệp Paul Travers, lần đầu tiên xuất bản cuốn sách giáo khoa *Immunobiology* năm 1994. Phiên bản này và tất cả các phiên bản tiếp theo đã thành công rực rỡ. Phiên bản thứ chín của cuốn sách này – hiện có nhan đề là *Janeway's Immunobiology* – được xuất bản năm 2016, đã được Kenneth Murphy và Casey Weaver cập nhật.

32. George Bernard Shaw đã nói điều này trong một bài phát biểu tại một bữa tiệc ở London vào ngày 28 tháng 10 năm 1930, để tôn vinh Albert Einstein. Đoạn trích từ bài phát biểu này được đưa ra trong bài báo của Michael Holroyd, “Albert Einstein, Universe Maker”, *New York Times*, ngày 14 tháng 3 năm 1991.

33. Tính bằng $3 \times 1004 = 3 \times 108$.

34. Được tính là 72 lần phân chia cho 24 giờ (cứ 20 phút một lần), dẫn đến thế hệ con cháu là 272.

35. Về cơ bản, điều này có nghĩa là quá trình tiến hóa bằng chọn lọc tự nhiên xảy ra với virus nhanh hơn nhiều so với chúng ta. Đối với một số virus, điều này còn được tăng cường hơn nữa vì tốc độ biến đổi gen xảy ra khi virus sinh sản lớn hơn nhiều so với chúng ta (vì bộ máy được sử dụng để sao chép vật liệu di truyền ít cần thận hơn ở một số virus). Điều này xảy ra đối với virus bởi vì bất kỳ cá thể con mang lỗi nào có thể phát sinh đều có ít hậu quả chung.

36. Janeway (1989).

37. Trao đổi email với Leroy Hood (ngày 10 tháng 2 năm 2015) và Jonathan Howard (ngày 12 tháng 2 năm 2015), riêng từng người.

38. Janeway (1989).

39. Medzhitov, R., “Pattern recognition theory and the launch of modern innate immunity”, *The Journal of Immunology* **191**, 4473-4474 (2013).

40. Phỏng vấn Ruslan Medzhitov, ngày 31 tháng 3 năm 2015.

41. Ibid.
42. Ibid.
43. Gura.
44. Phỏng vấn Ruslan Medzhitov, ngày 31 tháng 3 năm 2015.
45. Ibid.
46. Dahl, R., *The Minpins*(Puffin, 1991).
47. McKie, R., “Six Nobel prizes – what’s the fascination with the fruit fly?”, *Observer*, 8 tháng 10 năm 2017. Xem trực tuyến tại: [https:// www.theguardian.com/science/2017/oct/07/fruit-fly-fascination- nobelprizes-genetics](https://www.theguardian.com/science/2017/oct/07/fruit-fly-fascination-nobelprizes-genetics).
48. Phỏng vấn Jules Hoffmann, ngày 7 tháng 4 năm 2015.
49. Đặc biệt truyền cảm hứng cho Hoffmann – và những người khác – là những khám phá của Hans Boman trong suốt thập niên 1970 và đầu thập niên 1980 mà đỉnh cao là xác định peptide kháng khuẩn ở bướm đêm lớn nhất ở Bắc Mỹ, *Hyalophora cecropia*. Hơn 700 peptide kháng khuẩn đã được phân lập từ động vật có vú, như được thảo luận bởi Jack L. Strominge trong *The Journal of Immunology* **182**, 6633- 6634 (2009). Hans Boman mất ngày 3 tháng 12 năm 2008.
50. Fehlbbaum, P., et al., “Insect immunity. Septic injury of *Drosophila* induces the synthesis of a potent antifungal peptide with sequence homology to plant antifungal peptides”, *Journal of Biological Chemistry* **269**, 33159-33163 (1994).
51. O’Neill, L. A., Golenbock, D., & Bowie, A. G., “The history of toll-like receptors – redefining innate immunity”, *Nature Reviews Immunology* **13**, 453-460 (2013). Bài báo học thuật và có căn cứ này tổng hợp, theo chiều sâu, chuỗi các sự kiện dẫn đến sự phát hiện ra các thụ thể giống như toll.
52. Lemaitre, B., “The road to toll”, *Nature Reviews Immunology* **4**, 521527 (2004).
53. Lemaitre, B., Nicolas, E., Michaut, L., Reichhart, J. M., & Hoffmann, J. A., “The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults”, *Cell* **86**, 973-983 (1996).

54. Ba đánh giá về bài báo này, từ tạp chí *Cell*, được lưu trữ trực tuyến bởi tác giả đầu tiên Bruno Lemaitre. Điều thú vị là cả ba đánh giá đều rất đáng khích lệ, mặc dù, gần như luôn luôn là như vậy với đánh giá từ nhiều phía, mỗi nhà khoa học đã yêu cầu thêm một vài thí nghiệm trước khi họ cảm thấy công trình nên được công bố. Các đánh giá có sẵn ở đây: <http://www.behinddiscoveries.com/toll/resources>

55. Phỏng vấn Jules Hoffmann, ngày 7 tháng 4 năm 2015.

56. Ibid.

57. Điều chắc chắn là Medzhitov đã có sẵn dữ liệu trong tay; đã có các manh mối về những gì cần tìm kiếm từ những con đường thụ thể miễn dịch khác (liên quan đến IL-1 và TNF). Khi tìm cách làm rõ một số chi tiết này, một nhà miễn dịch học vô tu đã trả lời tôi rằng “nó rất là huyền bí, Dan”.

58. Medzhitov, R., Preston-Hurlburt, P., & Janeway, C. A., Jr, “A human homologue of the drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity”, *Nature* **388**, 394-397 (1997).

59. Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý là nghiên cứu của Barbara Baker trên gen N cây thuốc lá, một phần của hệ thống phòng thủ bẩm sinh của cây, đã bắt đầu trước khi nghiên cứu trên ruồi được thảo luận ở đây. Nghiên cứu của Baker chỉ ra sự tương đồng về khả năng miễn dịch ngay cả giữa động vật có vú và thực vật.

60. Phỏng vấn Bruce Beutler, ngày 21 tháng 4 năm 2015.

61. Một cuốn tự truyện ngắn của Beutler có sẵn trực tuyến tại http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/beutler-bio.html.

62. Phỏng vấn Bruce Beutler, ngày 21 tháng 4 năm 2015.

63. Ibid.

64. Ibid.

65. Ông bà của Beutler đều chuyển đến Mỹ để tránh sự đàn áp đối với người Do Thái ở châu Âu. Chủ nghĩa bài Do Thái đã định hình đặc điểm đạo đức của gia đình ông và Beutler cho hay, trong các ghi chú tự truyện được lưu giữ bởi Ủy ban Nobel, rằng “có lẽ tất cả chúng tôi đều cảm thấy cần phải vượt trội một phần chính bởi

những sự kiện này; để cho thấy chúng tôi giỏi như những trẻ em khác ở trường”.

66. Tự truyện Nobel của Beutler.

67. Ibid.

68. Poltorak, A., et al., “Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene”, *Science* **282**, 2085-2088 (1998).

69. O'Neill (2013).

70. Qureshi, S. T., et al., “Endotoxin-tolerant mice have mutations in toll-like receptor 4 (Tlr4)”, *The Journal of Experimental Medicine* **189**, 615-625 (1999).

71. Hoshino, K., et al., “Cutting edge: toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product”, *The Journal of Immunology* **162**, 3749-3752 (1999).

72. Beutler kể lại tin tức ông nghe được trong một cuộc trò chuyện qua điện thoại với Adam Smith, tổng biên tập của Nobel Media, được ghi lại cùng ngày khi giải thưởng được công bố, ngày 3 tháng 10 năm 2011: <http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1632>.

73. Allison, J. P., Benoist, C., & Chervonsky, A. V., “Nobels: Toll pioneers deserve recognition”, *Nature* **479**, 178 (2011).

74. Paul, W. E., & Germain, R. N., “Obituary: Charles A. Janeway Jr (1943–2003)”, *Nature* **423**, 237 (2003).

75. Paul, W. E., “Endless fascination”, *Annual Review of Immunology* **32**, 1-24 (2014).

76. Phỏng vấn Ruslan Medzhitov, ngày 31 tháng 3 năm 2015.

77. Phỏng vấn Jules Hoffmann, ngày 7 tháng 4 năm 2015.

78. Ezekowitz, A., et al., “Lawrence’s book review unfair to Hoffmann”, *Current Biology* **22**, R482 (2012).

79. Lemaitre, B., *An Essay on Science and Narcissism: How Do High-Ego Personalities Drive Research in Life Sciences?* (Copy Media, 2016).

80. Cyranoski, D., "Profile: Innate ability", *Nature* **450**, 475-477 (2007).

81. Không rõ tại sao côn trùng không có hoặc không cần một hệ miễn dịch phức tạp hơn giống như của chúng ta. Kích thước cơ thể và tuổi thọ đôi lúc được sử dụng để giải thích, hoặc khi cấu trúc giải phẫu tiến hóa để trở nên phức tạp hơn, một hệ miễn dịch phức tạp hơn cũng phát triển theo.

82. Điều này được Rolf Zinkernagel đề xuất tại Hội nghị Người đoạt giải Nobel Lindau lần thứ 64, ngày 1 tháng 7 năm 2014, và được Jules Hoffmann kể lại trong cuộc phỏng vấn tại hội nghị, có sẵn trực tuyến tại đây: <http://www.dw.de/tomorrow-today-thescience-magazine-2014-07-07/e-17717966-9798>.

83. Phỏng vấn Jules Hoffmann, ngày 7 tháng 4 năm 2015.

84. Rees, M., *Our Final Century* (William Heinemann, 2003).

85. Marrack et al.

86. De Gregorio & Rappuoli.

87. Tự truyện Nobel của Beutler.

88. Phỏng vấn Luke O'Heare, ngày 16 tháng 3 năm 2016.

89. Phỏng vấn Ruslan Medzhitov, ngày 31 tháng 3 năm 2015.

CHƯƠNG 2

1. Koestler, A., *The Act of Creation* (Hutchinson, 1964).

2. Nussenzweig, M. C., & Mellman, I., "Ralph Steinman (1943-2011)", *Nature* **478**, 460 (2011).

3. Steinman, R. M., "Dendritic cells: understanding immunogenicity", *European Journal of Immunology* **37 Suppl 1**, S53-60 (2007).

4. Steinman, R. M., & Cohn, Z. A., "The interaction of soluble horseradish peroxidase with mouse peritoneal macrophages in vitro", *The Journal of Cell Biology* **55**, 186-204 (1972).

5. Mosier, D. E., "A requirement for two cell types for antibody formation in vitro", *Science* **158**, 1573-5 (1967). Đây là bài báo

đầu tiên cho thấy rõ sự cần thiết của cái gọi là trợ bào trong phản ứng miễn dịch. Quan sát được thực hiện bằng cách nghiên cứu phản ứng của các tế bào miễn dịch chuột chống lại các tế bào hồng cầu từ cừu.

6. Jolles, S., "Paul Langerhans", *Journal of Clinical Pathology* **55**, 243 (2002).

7. Steinman, R. M., & Cohn, Z. A., "Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution", *The Journal of Experimental Medicine* **137**, 1142- 1162 (1973).

8. Simons, D. J., & Chabris, C. F., "Gorillas in our midst: sustained inattention blindness for dynamic events", *Perception* **28**, 1059-1074 (1999).

9. Video về con khỉ đột vô hình có sẵn trực tuyến tại đây: http://www.theinvisiblegorilla.com/gorilla_experiment.html

10. Drew, T., Vo, M. L., & Wolfe, J. M., "The invisible gorilla strikes again: sustained inattention blindness in expert observers", *Psychological Science* **24**, 1848-1853 (2013).

11. Snyder, L. J., *Eye of the Beholder: Johannes Vermeer, Antoni van Leeuwenhoek, and the Reinvention of Seeing* (W. W. Norton, 2015).

12. Lindquist, R. L., et al., "Visualizing dendritic cell networks in vivo", *Nature Immunology* **5**, 1243-1250 (2004).

13. Nguồn gốc của trích dẫn này là không rõ ràng. Albert Szent-Györgyi đã sử dụng dòng này trong cuốn sách *Bioenergetics* năm 1957 nhưng ông đã sử dụng dấu ngoặc kép, cho thấy ông đã mượn dòng này từ nơi khác. Ông đã nhận giải Nobel Y sinh năm 1937.

14. Steinman, R. M., "Endocytosis and the discovery of dendritic cells" in Moberg, C. L. (ed.), *Entering an Unseen World* (Rockefeller University Press, 2012).

15. Pollack, A., "George Palade, Nobel Winner for Work Inspiring Modern Cell Biology, Dies at 95", *New York Times*, ngày 9 tháng 10 năm 2008.

16. Porter, K. R., Claude, A., & Fullam, E. F., "A Study of Tissue Culture Cells by Electron Microscopy: Methods and Preliminary

Observations", *The Journal of Experimental Medicine* **81**, 233-246 (1945).

17. Moberg, C. L., *Entering an Unseen World: A Founding Laboratory and Origins of Modern Cell Biology 1910-1974* (Rockefeller University Press, 2012).

18. Steinman, R. M., "Dendritic cells: from the fabric of immunology", *Clinical and Investigative Medicine* **27**, 231-236 (2004).

19. Con cái của Steinman đã được Dan Woog phỏng vấn cho bài viết Remembering Ralph Steinman", được công bố trực tuyến ngày 26 tháng 10 năm 2011, trong một blog, có sẵn ở đây: <http://06880danwoog.com/2011/10/26/remembering-ralph-steinman/>.

20. Albert Claude trước đó đã thiết lập quy trình cơ bản sử dụng máy ly tâm để tách các phần của tế bào. Các thí nghiệm đầu tiên của Claude với một máy ly tâm đã được thực hiện vào năm 1937 và ông đã thu được bốn phân đoạn thô của các tế bào, ví dụ, vào năm 1941. Claude đã chia sẻ giải thưởng Nobel Y sinh năm 1974 với Palade và de Duve. Nhà khoa học người Thụy Điển Theodor Svedberg đã phát triển việc sử dụng phương pháp ly tâm trước đó, cho thấy phương pháp này có thể được sử dụng để tách các phân tử protein khác nhau. Năm 1926, giải thưởng Nobel Hóa học đã được trao cho Svedberg cho công trình này.

21. De Duve, C., "Exploring cells with a centrifuge" (Nobel Lecture, 1974). Xem trực tuyến tại: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicinelaureates/1974/duve-lecture.pdf

22. Nussenzweig, M. C., "Ralph Steinman and the discovery of dendritic cells" (Nobel Lecture, 2011). Xem trực tuyến tại: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2011/steinman_lecture.pdf

23. Gordon, S., "Elie Metchnikoff: father of natural immunity", *European Journal of Immunology* **38**, 3257-3264 (2008).

24. Metchnikoff, I., "Nobel Lecture 1908" trong *Nobel Lectures in Physiology or Medicine 1901-1921* (Elsevier, 1967).

25. Vkhanski, L., *Immunity: How Elie Metchnikoff Changed the Course of Modern Medicine* (Chicago Review Press, 2016).

26. Metchnikoff, O., *Life of Elie Metchnikoff* (dịch từ tiếng Pháp) (Houghton Mifflin Company, 1921).
27. Metchnikoff (1967).
28. Viskhanski.
29. Ibid.
30. Ambrose, C. T., "The Osler slide, a demonstration of phagocytosis from 1876 Reports of phagocytosis before Metchnikoff "s 1880 paper", *Cellular Immunology* **240**, 1-4 (2006).
31. Paul, W. E., "Bridging innate and adaptive immunity", *Cell* **147**, 1212-1215 (2011).
32. Tirrell, M., Langreth, R., & Flinn, R., "Nobel laureate treating own cancer dies before award announced", *Bloomberg Business* (ngày 4 tháng 10 năm 2011). Xem trực tuyến tại: <http://www.bloomberg.com/news/articles/2011-10-03/nobel-laureate-ralph-steinmandies-3-days-before-prize-announced>.
33. Guy Raz phỏng vấn Adam Steinman, con trai Ralph, phát trên đài National Public Radio, ngày 3 tháng 10 năm 2011. Xem trực tuyến tại: <http://www.npr.org/2011/10/03/141019170/son-of-nobel-winnerremembers-his-father>.
34. Nussenzweig, M. C., & Steinman, R. M., "Contribution of dendritic cells to stimulation of the murine syngeneic mixed leukocyte reaction", *The Journal of Experimental Medicine* **151**, 1196-1212 (1980); Nussenzweig, M. C., Steinman, R. M., Gutchinov, B., & Cohn, Z. A., "Dendritic cells are accessory cells for the development of anti-trinitrophenyl cytotoxic T lymphocytes", *The Journal of Experimental Medicine* **152**, 1070-1084 (1980).
35. Nussenzweig, M. C., Steinman, R. M., Witmer, M. D., & Gutchinov, B., "A monoclonal antibody specific for mouse dendritic cells", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **79**, 161-165 (1982).
36. Van Voorhis, W. C., et al., "Relative efficacy of human monocytes and dendritic cells as accessory cells for T cell replication", *The Journal of Experimental Medicine* **158**, 174-191 (1983); Steinman, R. M., Gutchinov, B., Witmer, M. D., & Nussenzweig, M. C., "Dendritic cells are the principal stimulators of the primary mixed leukocyte reaction in mice", *The Journal of*

Experimental Medicine **157**, 613- 627 (1983). Trong các thí nghiệm được báo cáo trong các bài báo năm 1983, Steinman đã nghiên cứu các loại phản ứng miễn dịch khác nhau, bao gồm cả phản ứng xảy ra khi các tế bào máu từ những người khác nhau được trộn lẫn với nhau. Đó là một phản ứng có thể xảy ra trong tình huống ghép tủy xương nếu một số gen nhất định không phù hợp. Tầm quan trọng của phản ứng miễn dịch, hoặc mức độ phản ứng mạnh mẽ như thế nào, có thể được theo dõi theo nhiều cách, chẳng hạn như kiểm tra các tế bào miễn dịch nhân lên nhanh như thế nào để tăng số lượng. Nhóm Steinman đã chỉ ra rằng các tế bào đuôi gai mạnh hơn ít nhất 100-300 lần trong việc kích hoạt loại phản ứng miễn dịch này, so với bất kỳ tế bào miễn dịch nào khác.

37. Van Voorhis, W. C., Hair, L. S., Steinman, R. M., & Kaplan, G., "Human dendritic cells. Enrichment and characterization from peripheral blood", *The Journal of Experimental Medicine* **155**, 1172- 1187 (1982).

38. Steinman (2004). Giống như nhiều nhà khoa học được đào tạo trong phòng thí nghiệm Ralph Steinman, Gerold Schuler tiếp tục có sự nghiệp xuất sắc trong khoa học. Ông trở thành trưởng khoa tại Đại học Universitätsklinikum Erlangen, Đức và có nhiều đóng góp trong việc khám phá tiềm năng y khoa của các tế bào đuôi gai.

39. Schuler, G., & Steinman, R. M., "Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro", *The Journal of Experimental Medicine* **161**, 526-546 (1985).

40. Ngày nay, mỗi hội thảo về tế bào đuôi gai thu hút khoảng 1.000 người tham gia. Hội thảo đầu tiên được tổ chức tại Nhật Bản, năm 1990, như một hội thảo phụ. Lần thứ hai, được tổ chức tại Hà Lan vào năm 1992, là một cuộc họp cụ thể dành riêng cho các tế bào đuôi gai. Cuộc họp thứ hai này có 220 người tham gia và 15 diễn giả được mời.

41. Các tế bào T có thụ thể có thể dễ dàng kích hoạt phản ứng chống lại các tế bào khỏe mạnh đã bị tiêu diệt (trong tuyến ức) để các tế bào T trong hạch không phản ứng với các thành phần của cơ thể.

42. Thường ít được chú ý hơn so với ung thư hay HIV, ký sinh trùng tác động đến trên một tỉ người và gây ra các vấn đề kinh tế và xã hội lớn, có thể khiến một số quốc gia rơi vào tình trạng nghèo đói.

43. Anthony, R. M., Rutitzky, L. I., Urban, J. F., Jr, Stadecker, M. J., & Gause, W. C., “Protective immune mechanisms in helminth infection”, *Nature Reviews Immunology* **7**, 975-979 (2007).

44. Kapsenberg, M. L., “Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization”, *Nature Reviews Immunology* **3**, 984-993 (2003).

45. Reis e Sousa, C., “Dendritic cells in a mature age”, *Nature Reviews Immunology* **6**, 476-483 (2006). Tôi đã mô tả mô hình cơ bản về cách các tế bào đuôi gai hoạt động trong cơ thể để kích hoạt phản ứng miễn dịch nhưng nhiều trường hợp ngoại lệ và chi tiết đã được thảo luận, ví dụ, trong bài viết học thuật này.

46. Lamott, A., *Bird by Bird: Some Instructions on Writing and Life* (Pantheon Books, 1994).

47. Chính thức có các phiên bản loại I và loại II của protein MHC. Protein loại I được tìm thấy trên hầu hết các loại tế bào, nhưng protein loại II chỉ được tìm thấy trên một số loại tế bào miễn dịch – được gọi là tế bào trình diện kháng nguyên. Các tế bào trình diện kháng nguyên bao gồm các đại thực bào và tế bào đuôi gai và đây là những loại tế bào có thể kích hoạt các phản ứng miễn dịch. Các tế bào đuôi gai là những tế bào trình diện kháng nguyên mạnh nhất.

48. Davis, D. M., *The Compatibility Gene* (Allen Lane, 2013).

49. Một tín hiệu bổ sung hướng dẫn hành vi của tế bào miễn dịch đến từ các yếu tố hòa tan – cytokine – và điều này đôi khi được gọi là Tín hiệu thứ ba. Cytokine sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong chương tiếp theo.

50. Sự đồng kích thích của các tế bào T là một lĩnh vực phức tạp theo đúng nghĩa của nó. Để biết phân tích chi tiết hơn về chủ đề này, xem Chen, L., & Flies, D. B., “Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition”, *Nature Reviews Immunology* **13**, 227- 242 (2013).

51. Giống như rất nhiều trường hợp trong miễn dịch học, có những trường hợp ngoại lệ cho tuyên bố này. Những protein đồng kích thích này cũng có thể gắn vào các thụ thể ức chế trên các tế bào T để bất hoạt chúng. Điều này có vai trò kết thúc phản ứng miễn dịch sau một thời gian. Nói cách khác, các protein đồng kích thích ban đầu giúp bật các tế bào T, nhưng theo thời gian, chúng cũng tham gia vào việc bất hoạt các tế bào T khi không cần đáp

ứng miễn dịch nữa.

52. Ralph Steinman nhớ lại động lực đằng sau công việc của mình về các tế bào đuôi gai trong một cuộc phỏng vấn cho tạp chí *Immunological Reviews*, được ghi lại vào tháng 3 năm 2010. Nó có sẵn trực tuyến tại đây: <https://www.youtube.com/watch?v=BA8wEpURtE>.

53. Kool, M., et al., "Cutting edge: alum adjuvant stimulates inflammatory dendritic cells through activation of the NALP3 inflammasome", *The Journal of Immunology* **181**, 3755-3759 (2008).

54. Phỏng vấn Kayo Inaba khi giành giải thưởng L'Oréal-UNESCO năm 2014 cho Châu Á-Thái Bình Dương. Video có sẵn trực tuyến tại đây: <https://youtube.com/watch?v=pd2tSDy8A3s>.

55. Tại Nhật Bản, trước khi làm việc với Steinman, bà đã nghiên cứu các tế bào đuôi gai và độc lập phát hiện ra khả năng kích hoạt các phản ứng miễn dịch.

56. Inaba, K., Metlay, J. P., Crowley, M. T., & Steinman, R. M., "Dendritic cells pulsed with protein antigens in vitro can prime antigen-specific, MHC-restricted T cells in situ", *The Journal of Experimental Medicine* **172**, 631-640 (1990).

57. Vào năm 2013, một trong bảy nhà nghiên cứu ở Nhật Bản là nữ, so với hơn một phần ba ở Anh, như đã báo cáo trong "Strengthening Japan's Research Capacity", từ Trung tâm thúc đẩy bình đẳng giới của Đại học Kyoto, có sẵn trực tuyến tại đây: <http://www.cwr.kyoto-u.ac.jp/english/intsinhtion.php>. Nguồn gốc của những dữ liệu này được trích dẫn trong báo cáo này (nhưng chỉ có sẵn bằng tiếng Nhật): <http://www.stat.go.jp/data/kagaku/kekka/topics/topics80.htm>. Chủ đề cũng được thảo luận trên *Japan Times* tại đây: <http://www.japantimes.co.jp/news/2014/04/15/national/japansscintists-just-14-female/#.VZ5fmcvbJaQ>.

58. Palucka, K., & Banchereau, J., "Cancer immunotherapy via dendritic cells", *Nature Reviews Cancer* **12**, 265-277 (2012).

59. Engber, D., "Is the cure for cancer inside you?", *New York Times Magazine*, ngày 21 tháng 12 năm 2012.

60. Vấn đề là nếu bạn vô tình tiếp xúc với các tế bào máu của chính bạn đã được xử lý theo cách nào đó, chúng có thể gây ra các

vấn đề, trong khi các tế bào máu từ người khác thường sẽ bị phá hủy do khác biệt di truyền, như trong trường hợp cấy ghép.

61. Steenhuysen, J., & Nichols, M., “Insight: Nobel winner’s last big experiment: Himself “, *Reuters*, ngày 6 tháng 10 năm 2011.

62. Engber.

63. Gravitz, L., “A fight for life that united a field”, *Nature* **478**, 163-164 (2011).

64. Steenhuysen & Nichols.

65. Gravitz.

66. Steenhuysen & Nichols.

67. Engber.

68. Steenhuysen & Nichols.

69. Engber.

70. Ibid.

71. Steinman (2011).

72. Phỏng vấn Andrew MacDonald, ngày 24 tháng 8 năm 2015.

73. Tirrell et al.

74. Palucka & Banchereau.

75. Phỏng vấn Christian Münz, ngày 28 tháng 8 năm 2015.

76. Ibid.

CHƯƠNG 3

1. Bresalier, M., “80 years ago today: MRC researchers discover viral cause of flu”, *Guardian*, ngày 8 tháng 7 năm 2013.

2. Tôi đã viết về cuộc sống và công việc của Macfarlane Burnet chi tiết trong Chương 2 của *The Compatibility Gene* (Allen Lane, 2013).

3. Watts, G., “Jean Lindenmann”, *Lancet* **385**, 850 (2015).

4. Ibid.

5. Có rất nhiều nơi được coi là khởi nguồn cho bất kỳ hành trình khoa học nào: chẳng hạn bắt đầu với Aristotle, hay Darwin chẳng hạn. Có những gợi ý về các cytokine trong các thí nghiệm được thực hiện trước Lindenmann và Isaacs nhưng vì chiều sâu của công việc và sự rõ ràng của các ý tưởng của họ, họ được coi là những người phát hiện ra cytokine đầu tiên.

6. Andrewes, C. H., "Alick Isaacs. 1921–1967", *Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society* **13**, 205-221 (1967).

7. Edelhart, M., *Interferon: The New Hope for Cancer* (Orbis, 1982).

8. Findlay, G. M., & MacCallum, F. O., "An interference phenomenon in relation to yellow fever and other viruses", *Journal of Pathology and Bacteriology* **44**, 405-424 (1937).

9. Cụ thể, họ đã sử dụng một loại virus bị bất hoạt bởi nhiệt, để nó không thể tự nhân lên. Và họ đã sử dụng cái gọi là bóng ma hồng cầu, đó là những tế bào hồng cầu đã loại bỏ huyết sắc tố, để các tế bào xuất hiện rõ ràng hơn trong hình ảnh trên kính hiển vi điện tử.

10. Pieters, T., *Interferon: The Science and Selling of a Miracle Drug* (Routledge, 2005).

11. Lindenmann, J., "Preface" trong Edelhart.

12. Isaacs, A., & Lindenmann, J., "Virus interference. I. The interferon", *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **147**, 258-267 (1957); Isaacs, A., Lindenmann, J., & Valentine, R. C., "Virus interference. II. Some properties of interferon", *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* **147**, 268-273 (1957).

13. Pieters.

14. Một nhà khoa học nổi tiếng Mỹ đã nghi ngờ bằng chứng ban đầu của Lindenmann và của Isaacs về interferon là Howard Temin. Là một chuyên gia về virus, ông chia sẻ giải thưởng Nobel về Sinh lý học hoặc Y học năm 1975 – với Renato Dulbecco và David Baltimore – vì đã phát hiện ra reverse transcriptase, một loại enzyme quan trọng đối với nhiều loại virus, ví dụ như HIV. Enzyme này bác bỏ một giả thiết đã tồn tại từ lâu là thông tin được mã hóa trên DNA có thể được chuyển sang RNA, nhưng chỉ

một chiều. Cũng giống như interferon, nhiều nhà khoa học ban đầu cũng nghi ngờ về việc phát hiện ra reverse transcriptase.

15. Pieters.

16. Edelhart.

17. Pieters.

18. Hall, S. S., *A Commotion in the Blood: Life, Death, and the Immune System*(Henry Holt and Company, 1997).

19. Ibid.

20. Phỏng vấn Leslie Brent, ngày 23 tháng 10 năm 2015.

21. Brent, L., “Susanna Isaacs Elmhirst obituary”, *Guardian*, ngày 29 tháng 4 năm 2010.

22. Hall.

23. Pieters.

24. Hall.

25. Isaacs, A., & Burke, D. C., “Interferon: A possible check to virus infections”, *New Scientist* **4**, 109-111 (1958).

26. Derek Burke kể lại câu chuyện về interferon trong một bài báo trực tuyến, “The Discovery of Interferon, the First Cytokine, by Alick Isaacs and Jean Lindenmann in 1957”, được đăng vào ngày 14 tháng 2 năm 2009, có sẵn tại đây: <http://brainimmune.com/the-Discovery-of-interferon-the-first-cytokine-by-alick-isaacs-and-jean-lindenmann-in-1957/>.

27. Pieters.

28. Andrewes.

29. Cantell, K., *The Story of Interferon: The Ups and Downs in the Life of a Scientist*(World Scientific Publishing Co., 1998).

30. Hall.

31. Chỉ có vài loại virus đôi khi có thể gây ung thư ở người và chúng bao gồm human papilloma virus (HPV), Epstein-Barr virus (EBV) và human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1). Hầu hết

những người bị nhiễm các loại virus này không phát triển ung thư.

32. Gresser, I., & Bourali, C., “Exogenous interferon and inducers of interferon in the treatment Balb-c mice inoculated with RC19 tumour cells”, *Nature* **223**, 844-845 (1969).

33. Hall.

34. Gresser, I., “Production of interferon by suspensions of human leucocytes”, *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **108**, 799-803 (1961).

35. Cantell.

36. Ibid.

37. Ibid.

38. Pieters.

39. Cantell.

40. Cantell từng bay đến Cuba và gặp Fidel Castro, người đã thành lập một viện nghiên cứu ở Cuba tập trung vào interferon.

41. “The Big IF in Cancer”, *Time*, ngày 31 tháng 3 năm 1980.

42. Phỏng vấn Jordan Gutterman, ngày 18 tháng 1 năm 2016.

43. Gutterman và Lasker sẽ trò chuyện qua điện thoại ba hoặc bốn lần một tuần. Một lần, Lasker gọi điện cho Gutterman vào khoảng nửa đêm và bà muốn biết về bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Gutterman đã ngủ nhưng vẫn cố trả lời điện thoại. “Hãy cho tôi biết những gì ông biết về ung thư tuyến tiền liệt,” Lasker nói. Nửa tỉnh nửa mê, Gutterman trả lời đơn giản: “Nó phổ biến hơn ở đàn ông.”

44. Cantell.

45. Lý do chính khiến interferon khó tinh chế là vì nó chỉ được tiết ra từ các tế bào với lượng rất nhỏ. Đây là một đặc điểm của tất cả các cytokine, và lượng rất nhỏ vẫn có tác dụng mạnh trong cơ thể.

46. Cantell.

47. Ibid.

48. Herbert Boyer và Stanley Cohen ban đầu đã báo cáo vi khuẩn có thông tin di truyền từ một loài khác vào năm 1973. Trong trường hợp của họ, DNA ếch đã được đưa vào vi khuẩn. Trước đó, vào năm 1972, Paul Berg đã kết hợp DNA từ các loài khác nhau vào trong cái gọi là các phân tử DNA tái tổ hợp. Boyer là một trong những người đồng sáng lập của công ty công nghệ sinh học Genentech.

49. Insulin người, ban đầu được bán dưới với tên Humulin, được sản xuất bởi Eli Lilly theo giấy phép từ Genentech. Sự chấp thuận của FDA đã được đưa ra năm tháng sau khi nộp hồ sơ, thay vì 20-30 tháng bình thường; xem Lawrence Altman, "A new insulin given approval for use in US", *New York Times*, ngày 30 tháng 10 năm 1982.

50. Điều này nhờ việc sử dụng một loại enzyme gọi là reverse transcriptase, có thể chuyển RNA thành DNA, được phát hiện bởi Howard Temin tại Đại học Wisconsin-Madison và, một cách độc lập, bởi David Baltimore tại MIT; chính Howard Temin cũng nghi ngờ về sự tồn tại của interferon từ ban đầu.

51. Nagata, S., et al., "Synthesis in *E. coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity", *Nature* **284**, 316-320 (1980).

52. Cantell.

53. Những người đồng sáng lập Biogen khác bao gồm Phillip Sharp từ MIT và người đoạt giải Nobel Walter Gilbert từ Đại học Harvard.

54. Cantell.

55. Ibid.

56. "The Big IF in Cancer", *Time*, ngày 31 tháng 3 năm 1980.

57. Panem, S., *The Interferon Crusade* (Brookings Institution, 1984).

58. Dickson, D., "Deaths halt interferon trials in France", *Science* **218**, 772 (1982).

59. Panem.

60. Ahmed, S., & Rai, K. R., "Interferon in the treatment of hairy-

cell leukemia", *Best Practice and Research Clinical Haematology* **16**, 69-81 (2003).

61. Taniguchi, T., Fujii-Kuriyama, Y., & Muramatsu, M., "Molecular cloning of human interferon cDNA", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **77**, 4003-4006 (1980).

62. Sorg, C., "Lymphokines, monokines, cytokines", *Chemical Immunology* **49**, 82-89 (1990).

63. Phỏng vấn Werner Müller, ngày 11 tháng 1 năm 2016.

64. Atwood, M., *Moral Disorder*(Bloomsbury, 2006).

65. Cytokine là hormone theo nghĩa là chúng là các yếu tố hòa tan được sản xuất bởi một tế bào, sau đó ảnh hưởng đến hành vi của các tế bào khác. Tuy nhiên, đặc điểm của một số cytokine thường không được quy cho hormone: một số cytokine hoạt động tương đối cục bộ trong cơ thể; ví dụ, một số ít được liên kết với bề mặt của các tế bào thay vì giải phóng vào môi trường chất lỏng, và một số cytokine có thể được sản xuất bởi nhiều loại tế bào khác nhau.

66. McNab, F., Mayer-Barber, K., Sher, A., Wack, A., & O'Garra, A., "Type I interferons in infectious disease", *Nature Reviews Immunology* **15**, 87-103 (2015).

67. Yan, N., & Chen, Z. J., "Intrinsic antiviral immunity", *Nature Immunology* **13**, 214-222 (2012).

68. Everitt, A. R., et al., "IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza", *Nature* **484**, 519-523 (2012).

69. Ibid.

70. Zhang, Y. H., et al., "Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with severe influenza in Chinese individuals", *Nature Communications* **4**, 1418 (2013).

71. Ibid.

72. Phỏng vấn Peter Openshaw, ngày 5 tháng 1 năm 2016.

73. Chesarino, N. M., McMichael, T. M., & Yount, J. S., "E3 Ubiquitin Ligase NEDD4 Promotes Influenza Virus Infection by Decreasing Levels of the Antiviral Protein IFITM3", *PLoS Pathogens* **11**,

74. Nếu cùng loại enzyme được nhắm mục tiêu ở người, có thể có tác dụng phụ vì loại enzyme này có liên quan đến sự thoái hóa của nhiều phân tử protein khác, không chỉ là loại được mã hóa trong gen IFITM3.

75. Rõ ràng, bất kỳ tuyên bố nào tôi đưa ra liên quan đến các phương pháp điều trị y khoa không nên được coi là lời khuyên rõ ràng cho việc chăm sóc y tế của một người. Cuốn sách này mô tả các nguyên tắc và ý tưởng chung, hi vọng sẽ giúp mọi người hiểu về khoa học đằng sau các vấn đề sức khỏe, nhưng không thay thế cho lời khuyên cụ thể từ bác sĩ hoặc bác sĩ đa khoa. Thông tin thêm về việc sử dụng interferon trong các liệu pháp điều trị ung thư có sẵn tại đây, từ Cancer Research UK: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/treatment/cancer-drugs/interferon>.

76. Zitvogel, L., Galluzzi, L., Kepp, O., Smyth, M. J., & Kroemer, G., "Type I interferons in anticancer immunity", *Nature Reviews Immunology* **15**, 405-414 (2015).

77. Ibid.

78. Hồng cầu là một ngoại lệ; chúng là những tế bào duy nhất trong cơ thể chúng ta có thể sản xuất hoặc phản ứng với một cytokine.

79. Trao đổi qua email với Salim Khakoo, ngày 2 tháng 2 năm 2017.

80. Rusinova, I., et al., "Interferome v2.0: an updated database of annotated interferon-regulated genes", *Nucleic Acids Research* **41**, D1040-6 (2013).

81. Những câu chuyện về việc có bao nhiêu cytokine được phát hiện được thảo luận chi tiết qua một số chương trong Smith, K. A. (ed.), *A Living History of Immunology. Frontiers in Immunology* **6**, 502 (2015).

82. Các interleukin đã được phát hiện với tốc độ khoảng một năm một lần trong thập niên qua, và chúng ta đã tìm ra IL-23 vào năm 2001.

83. Dinarello, C. A., "Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family", *Annual Review of Immunology* **27**,

84. Bạn có thể đã chứng kiến tầm quan trọng của bạch cầu trung tính nếu bạn hoặc ai đó bạn biết bị giảm bạch cầu trung tính. Do ung thư và một số liệu pháp điều trị ung thư, giảm bạch cầu chủ yếu là giảm số lượng bạch cầu trung tính, khiến một người dễ bị nhiễm trùng hơn.

85. Brinkmann, V., et al., "Neutrophil extracellular traps kill bacteria", *Science* **303**, 1532-1535 (2004).

86. Kolaczkowska, E., & Kubes, P., "Neutrophil recruitment and function in health and inflammation", *Nature Reviews Immunology* **13**, 159-175 (2013).

87. IL-2 rất quan trọng trong hàng nghìn nghiên cứu; chẳng hạn, trong phòng thí nghiệm của Robert Gallo, tại Viện Y tế Quốc gia, nó cho phép phân lập HIV từ các tế bào T.

88. Howard, M., & O'Garra, A., "Biological properties of interleukin 10", *Immunology Today* **13**, 198-200 (1992).

89. Kuhn, R., Lohler, J., Rennick, D., Rajewsky, K., & Muller, W., "Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis", *Cell* **75**, 263-274 (1993).

90. Tổ chức từ thiện Crohn's and Colitis UK cung cấp chi tiết về các bệnh này: <http://www.crohnsandcolitis.org.uk/>

91. "Partnership for Public Service, Dr Steven Rosenberg: Saving lives through important breakthroughs in cancer treatment", *Washington Post*, ngày 6 tháng 5 năm 2015.

92. Fox, T., "The federal employee of the year", *Washington Post*, ngày 7 tháng 10 năm 2015.

93. Thực tế đã chứng minh vị thế cao của Rosenberg vào năm 1985, ông là chuyên gia về ung thư trong nhóm phẫu thuật cho Tổng thống Reagan. Trong một cuộc họp báo, chính Rosenberg đã nói những từ đã trở thành tiêu đề cho các tờ báo trên khắp thế giới: "Tổng thống bị ung thư". Những người khác trong nhóm trình bày chi tiết về tình trạng của tổng thống, nhưng Rosenberg nghĩ rằng điều quan trọng là sử dụng từ ung thư, để làm sáng tỏ chính từ đó và làm cho bệnh ít bị cô lập hơn.

94. Hall.

95. Rosenberg, S. A., & Barry, J. M., *The Transformed Cell: Unlocking the Mysteries of Cancer* (Orion, 1992).

96. Ibid.

97. Rosenberg tiếp tục nói: “Bây giờ tôi sẽ đạt được mục tiêu đó, tôi nghĩ rằng điều đó rất khó xảy ra. Nhưng tôi có thể đặt một mục tiêu vào mục tiêu đó không, tôi nghĩ vậy. Ông nói điều này trong một cuộc phỏng vấn năm 2007, cho Roadtrip Nation, một loạt các video mà những người trẻ phỏng vấn những người làm nghề từ những điều họ yêu thích. Một đoạn clip từ cuộc phỏng vấn Rosenberg, có sẵn trực tuyến tại đây: https://www.youtube.com/watch?v=iNc_nY6nUoI.

98. Rosenberg & Barry.

99. Có thể có một lượng nhỏ các tế bào ung thư bị hệ miễn dịch của chúng ta xử lý nhiều hơn bình thường mà chúng ta không thấy được – và chúng ta không nhận thức được điều đó.

100. Rosenberg & Barry.

101. Ibid.

102. Ibid.

103. Hall.

104. Trong tất cả các báo cáo khoa học thảo luận về trường hợp này, Linda Taylor được đặt biệt hiệu là Linda Granger, để bảo vệ danh tính của cô, nhưng cô được ghi tên là Linda Taylor trong một số bài thuyết trình gần đây về trường hợp của mình, bao gồm phim tài liệu trên kênh PBS năm 2015 *Cancer: The Emperor of all Maladies*.

105. Rosenberg & Barry.

106. Rosenberg, S. A., et al., “Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer”, *New England Journal of Medicine* **313**, 1485-1492 (1985).

107. Rosenberg & Barry.

108. Trước khi Rosenberg biết rằng phương pháp điều trị cho Taylor có hiệu quả, ông cũng đã điều trị cho một bệnh nhân khác,

với biệt hiệu James Jensen. Rosenberg nói trong cuốn tự truyện của mình rằng ông “cảm thấy tuyệt vọng, tuyệt vọng như tôi từng cảm thấy trong cuộc đời của mình”, và ông đã thúc đẩy Jensen thậm chí còn mạnh hơn Taylor, cho anh ta sử dụng nhiều hơn nữa của các tế bào miễn dịch cũng như IL-2 liều cao. Các khối u của Jensen đã không bao giờ biến mất, và cuối cùng anh ta đã chết vì căn bệnh ung thư của mình, nhưng các khối u của anh ta đã co lại nhờ những nỗ lực của Rosenberg.

109. Rosenberg đã lên trang bìa của *Newsweek* vào ngày 19 tháng 12 năm 1985. Thành công của ông cũng là mục tin tức chính trên kênh truyền hình NBC và ABC, và tin tức ở trang đầu trên các tờ báo trên khắp nước Mỹ, châu Âu, Trung Quốc và Nhật Bản.

110. Schmeck, H. M., Jr, “Cautious optimism is voiced about test cancer therapy”, *New York Times*, ngày 6 tháng 12 năm 1985.

111. Rosenberg & Barry.

112. Burns, K., *Cancer: The Emperor of All Maladies* (PBS TV, 2015).

113. Rosenberg, S. A., “IL-2: the first effective immunotherapy for human cancer”, *The Journal of Immunology* **192**, 5451-5458 (2014).

114. Rosenberg & Barry.

115. Ibid.

116. Coventry, B. J., & Ashdown, M. L., “The 20th anniversary of interleukin-2 therapy: bimodal role explaining longstanding random induction of complete clinical responses”, *Cancer Management and Research* **4**, 215-221 (2012).

CHƯƠNG 4

1. Feldmann, M., “Translating molecular insights in autoimmunity into effective therapy”, *Annual Review of Immunology* **27**, 1-27 (2009).

2. Ibid.

3. Phỏng vấn Marc Feldmann, ngày 22 tháng 2 năm 2016.

4. Feldmann (2009).

5. Phỏng vấn Marc Feldmann, ngày 22 tháng 2 năm 2016.
6. Phỏng vấn Werner Müller, ngày 11 tháng 1 năm 2016.
7. Dinarello, C. A., “Historical insights into cytokines”, *European Journal of Immunology* **37 Suppl 1**, S34–45 (2007).
8. Auron, P. E., et al., “Nucleotide sequence of human monocyte interleukin 1 precursor cDNA”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **81**, 7907–7911 (1984).
9. Trao đổi email với Werner Müller, ngày 13 tháng 1 năm 2016.
10. Lachman, L. B., “Summary of the Fourth International Lymphokine Workshop”, *Lymphokine Research* **4**, 51–7 (1985).
11. Phỏng vấn Werner Müller, ngày 11 tháng 1 năm 2016.
12. Ibid.
13. Lachman.
14. Gannes, S., “Striking it rich in biotech”, *Fortune Magazine*, ngày 9 tháng 11 năm 1987. Xem trực tuyến tại: http://archive.fortune.com/magazines/fortune/fortune_archive/1987/11/09/69810/index.htm.
15. Phỏng vấn Werner Müller, ngày 11 tháng 1 năm 2016.
16. Lachman.
17. March, C. J., et al., “Cloning, sequence and expression of two distinct human interleukin-1 complementary DNAs”, *Nature* **315**, 641–7 (1985).
18. Wolff, S. M., et al., “Clone controversy at Immunex”, *Nature* **319**, 270 (1986).
19. Marshall, E., “Battle ends in \$21 million settlement”, *Science* **274**, 911 (1996).
20. Ibid.
21. Ibid.
22. “Immunex to Pay \$21 Million To Cistron to Settle Lawsuit”, *Wall Street Journal*, 4 November 1996. Có sẵn trực tuyến tại đây:

23. Marshall.

24. Hamilton, D. P., "Amgen Confirms Cash, Stock Deal to Acquire Smaller Rival Immunex", *Wall Street Journal*, ngày 18 tháng 12 năm 2001. Xem trực tuyến tại: <http://www.wsj.com/articles/SB1008606575817774000>.

25. Feldmann (2009).

26. Bottazzo, G. F., Pujol-Borrell, R., Hanafusa, T., & Feldmann, M., "Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity", *Lancet* **2**, 1115-1119 (1983).

27. Phỏng vấn Marc Feldmann, ngày 22 tháng 2 năm 2016.

28. Dữ liệu về tỉ lệ mắc bệnh viêm khớp dạng thấp có sẵn từ Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh, một bộ phận của Bộ Y tế và Dịch vụ Nhân sinh Mỹ, trực tuyến tại đây <http://www.cdc.gov/arthritis/basics/rheumatoid.htm>.

29. Eyre, S., et al., "High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis", *Nature Genetics* **44**, 1336-1340 (2012).

30. Heliovaara, M., et al., "Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis", *Annals of the Rheumatic Diseases* **59**, 631-635 (2000).

31. Lee, Y. H., Bae, S. C., & Song, G. G., "Coffee or tea consumption and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis", *Clinical Rheumatology* **33**, 1575-1583 (2014).

32. Feldmann (2009).

33. Uganda giành được độc lập vào năm 1962.

34. "Spotlight: Ravinder Maini – A Career in Research. An Phỏng vấn Ravinder Maini" được xuất bản vào ngày 28 tháng 3 năm 2014, gồm ba phần: phần đầu tiên có sẵn trực tuyến tại đây: <https://www.youtube.com/watch?v=ZJ53ApfoiD8>.

35. Phỏng vấn Marc Feldmann, ngày 22 tháng 2 năm 2016.

36. Phỏng vấn Ravinder Maini, ngày 15 tháng 2 năm 2016.

37. Feldmann và Maini không phải là những người duy nhất thực hiện loại nghiên cứu này vào thời điểm đó. Nhiều nhóm nghiên cứu khác nhau trên toàn cầu đã bắt đầu xác định các cytokine có trong khớp bị bệnh, thường sử dụng các phương pháp khác nhau.

38. TNF- α nên có một tên đơn giản hơn, chỉ là một interleukin được đánh số khác, IL-một cái gì đó, nhưng giống như interferon, nó đã được phát hiện và đặt tên trước khi phân loại interleukin được đặt ra và nó bị mắc kẹt với cái tên rườm rà đó.

39. Buchan, G., et al., "Interleukin-1 and tumour necrosis factor mRNA expression in rheumatoid arthritis: prolonged production of IL-1 alpha", *Clinical and Experimental Immunology* **73**, 449-455 (1988).

40. Carswell, E. A., et al., "An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **72**, 3666-3670 (1975).

41. Vilček, J., *Love and Science: A Memoir* (Seven Stories Press, 2016).

42. Năm 1938, do nghi ngờ về sự an toàn của người Do Thái ở Tiệp Khắc, gia đình ông đã ấp ủ một kế hoạch để Vilček đến sống với một gia đình ở Hà Lan. Kế hoạch không bao giờ được thực hiện. Nếu điều đó xảy ra, Vilček sẽ phải chịu chung số phận với gia đình người Do Thái ở Hà Lan mà ông sẽ ở cùng, và họ đã không sống sót sau Holocaust.

43. Trong khi các nữ tu không thể là cảm tình viên của Đức Quốc xã – họ đã giúp đỡ trẻ em Do Thái – các quy định của chính phủ đối với trại trẻ mồ côi đòi hỏi Vilček phải được dạy về lòng trung thành với Đức Quốc xã.

44. Vilček (2016).

45. Ibid.

46. Đây là một quan điểm được ủng hộ bởi Trofim Lysenko, người ủng hộ Stalin, người đã tuyên bố rằng hạt giống được xử lý với độ ẩm và lạnh phát triển tốt hơn trong sương giá của Nga, và lợi ích này đã được truyền lại thế hệ hạt giống tương lai. Các lý thuyết của Lysenko ngày nay được coi là sai. Các nhà khoa học tạo dựng, hoặc giả mạo, bằng chứng để hỗ trợ các ý tưởng của ông đã được ưu ái với phần thưởng, sự công nhận và tài trợ nghiên cứu. Tuy nhiên, có bằng chứng tương đối gần đây cho thấy một số thay đổi

di truyền gây ra bởi môi trường có thể được truyền từ thế hệ này sang thế hệ tiếp theo; lĩnh vực mới nổi của di truyền học biểu sinh. Điều này không có nghĩa là ý tưởng của Lysenko đúng, bởi vì các trường hợp tác động là nhỏ và hạn chế. Nhà khoa học và phát thanh viên Adam Rutherford cảnh báo chống lại việc cường điệu hóa di truyền học biểu sinh đến mức thần bí, trong “Beware the pseudo gene genies”, *Guardian*, ngày 19 tháng 7 năm 2015. Xem trực tuyến tại: <https://www.theguardian.com/science/2015/jul/19/epigenetics-dna-darwin-adam-rutherford>.

47. Vilček, J., “From IFN to TNF: a journey into realms of lore”, *Nature Immunology* **10**, 555-557 (2009). Trong bài viết này, Vilček nhớ lại cuộc gặp gỡ Isaacs vào năm 1958. Nhưng trong cuộc thảo luận với ông vào ngày 4 tháng 2 năm 2016, thì ông cho rằng đó phải là vào năm 1957, vì đó là năm ông tốt nghiệp ở Bratislava.

48. Phỏng vấn Jan Vilček, ngày 4 tháng 2 năm 2016.

49. Vilček, J., “An interferon-like substance released from tickborne encephalitis virus-infected chick embryo fibroblast cells”, *Nature* **187**, 73-74 (1960).

50. Ông không thích những hạn chế trong việc đi lại mà nhà nước áp dụng, và đã được gọi đến trong vài cuộc thẩm tra với cảnh sát mật, nhưng lại nói rằng chính vợ ông đã thực sự khiến ông đi đào tẩu.

51. Phỏng vấn Jan Vilček, ngày 4 tháng 2 năm 2016.

52. Perez-Penauug, R., “Research Scientist Gives \$105 Million to NYU”, *New York Times*, ngày 12 tháng 8 năm 2005.

53. Phỏng vấn Jan Vilček, ngày 4 tháng 2 năm 2016.

54. Khi giành giải thưởng Nghiên cứu Y học Cơ bản Uy tín Albert Lasker cho công trình này, César Milstein và Georges Köhler đã công khai tuyên bố rằng ‘cả quan niệm và thực hiện công việc là kết quả của sự hợp tác chặt chẽ giữa chúng tôi với sự hỗ trợ kỹ thuật lành nghề của Shirley Howe’.

55. Köhler, G., & Milstein, C., “Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity”, *Nature* **256**, 495-497 (1975).

56. Margulies, D. H., “Monoclonal antibodies: producing magic bullets by somatic cell hybridization”, *The Journal of Immunology*

57. Thỏa thuận ban đầu với Centocor dựa trên việc Vilček sản xuất một kháng thể chống lại interferon mà công ty dự định phát triển thành xét nghiệm chẩn đoán nồng độ interferon, ví dụ, trong mẫu máu.

58. Vilček đã rất ngạc nhiên khi mới đến New York rằng ông phải tự xin mọi kinh phí để làm nghiên cứu. Ở Tiệp Khắc, rất thiếu trang thiết bị và những thứ tương tự, nhưng mỗi nhà nghiên cứu ít nhất được cấp tiền cho nghiên cứu của họ, mà không phải viết đơn xin tài trợ cụ thể.

59. Với Vilček, Junming Le cũng chia sẻ về tiền bản quyền phát sinh từ kháng thể chống TNF α . Le thành lập Quỹ Iris và Junming Le vào năm 2006, để hỗ trợ nhiều hoạt động y tế và sức khỏe khác nhau.

60. Marks, L. V., *The Lock and Key of Medicine: Monoclonal Antibodies and the Transformation of Healthcare* (Yale University Press, 2015).

61. Beutler, B., Milsark, I. W., & Cerami, A. C., "Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin", *Science* **229**, 869-871 (1985).

62. Lagu, T., et al., "Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007", *Critical Care Medicine* **40**, 754- 761 (2012).

63. Marks, L., "The birth pangs of monoclonal antibody therapeutics: the failure and legacy of Centoxin", *mAbs* **4**, 403-412 (2012).

64. John Ghrayeb và nhóm của ông tại Centocor đã thực hiện công việc này, sử dụng các phương pháp được thiết lập vào năm 1983-1985 bởi nhiều nhóm nghiên cứu khác nhau làm việc độc lập, liên quan đến các phòng thí nghiệm học thuật ở Cambridge (UK), Stanford và Toronto, cũng như công ty Becton-Dickinson ở Mỹ.

65. Vilček (2009).

66. Ibid.

67. Brennan, F. M., Chantry, D., Jackson, A., Maini, R., & Feldmann, M., "Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis", *Lancet* **2**, 244-247 (1989).

68. Phỏng vấn Marc Feldmann, ngày 22 tháng 2 năm 2016.

69. Williams, R. O., Feldmann, M., & Maini, R. N., "Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collageninduced arthritis", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **89**, 9784-9788 (1992).

70. Cũng như công việc mà Feldmann trực tiếp tham gia, một loạt bằng chứng khác hỗ trợ cho ý tưởng của ông đến từ George Kollias và các đồng nghiệp ở Hy Lạp. Họ đã chỉ ra rằng những con chuột được biến đổi gen để tạo ra TNF α ở người sẽ phát triển tình trạng viêm trong khớp, phù hợp với ý kiến cho rằng cytokine này rất quan trọng trong bệnh viêm khớp.

71. Feldmann (2009).

72. Phỏng vấn Jan Vilček, ngày 4 tháng 2 năm 2016.

73. Phỏng vấn Ravinder Maini, ngày 15 tháng 2 năm 2016.

74. Ibid.

75. Feldmann (2009).

76. Feldmann, M., "Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis", *Nature Reviews Immunology* **2**, 364-371 (2002).

77. Phỏng vấn Jan Vilček, ngày 4 tháng 2 năm 2016.

78. Phỏng vấn Ravinder Maini, ngày 15 tháng 2 năm 2016.

79. Feldmann (2009).

80. Ibid.

81. Phỏng vấn Marc Feldmann, ngày 22 tháng 2 năm 2016.

82. Vilček (2016).

83. Công ty được chấp thuận sử dụng Remicade trước tiên cho bệnh Crohn, một bệnh viêm mạn tính trong ruột, và sau đó là

viêm khớp dạng thấp. Không có phương pháp điều trị mới cho bệnh Crohn được phê duyệt trong nhiều thập niên. Vì vậy, bệnh Crohn được coi là một bệnh tương đối hiếm gặp với ít lựa chọn điều trị, điều đó có nghĩa là rằng ít người hơn được yêu cầu thử nghiệm lâm sàng trước khi thuốc được phê duyệt. Các phương pháp điều trị ít ỏi cũng đồng nghĩa với việc xem xét quy định về thuốc được ưu tiên. Nhìn chung, điều này có nghĩa là chi phí để nhận được thuốc được phê duyệt cho bệnh Crohn ít hơn nhiều so với việc được phê duyệt cho bệnh viêm khớp dạng thấp.

84. Morrow, D. J., "Johnson & Johnson to Acquire Centocor", *New York Times*, ngày 22 tháng 7 năm 1999.

85. Vilček (2016).

86. Feldmann (2009).

87. Feldmann (2002).

88. Có một số cách mà kháng thể hoàn toàn của con người có thể được tạo ra. Có một cách đó là sử dụng những con chuột đã được biến đổi để các gen tạo kháng thể của chúng được thay thế bằng gen của con người. Tuy nhiên, Humira, một kháng thể kháng TNF α hoàn toàn ở người được phê duyệt ở Mỹ vào năm 2002, đã được tạo ra theo cách khác nhau, sử dụng virus xâm nhập vi khuẩn, bằng một kỹ thuật gọi là hiển thị phage.

89. Số người sử dụng được lấy từ trang web chính thức cho Remicade: <http://www.remicade.com/>.

90. White, E. B., *Here is New York* (Harper & Bros., 1949).

91. Vilček (2016).

92. Phỏng vấn Ravinder Maini, ngày 15 tháng 2 năm 2016.

93. Choy, E. H., Kavanaugh, A. F., & Jones, S. A., "The problem of choice: current biologic agents and future prospects in RA", *Nature Reviews Rheumatology* **9**, 154-163 (2013).

94. Winthrop, K. L., & Chiller, T., "Preventing and treating biologic-associated opportunistic infections", *Nature Reviews Rheumatology* **5**, 405-410 (2009).

95. Choy và cộng sự.

96. “Spotlight: Ravinder Maini – A Career in Research. An Phỏng vấn Ravinder Maini” được công bố vào ngày 28 tháng 3 năm 2014, gồm ba phần: phần đầu tiên có sẵn trực tuyến tại đây: <https://www.youtube.com/watch?v=ZJ53ApfoiD8>.

97. Một lý do khác mà điều này có thể xảy ra đối với một số phiên bản của liệu pháp kháng TNF α là cơ thể bắt đầu sản xuất kháng thể chống lại kháng thể trị liệu, khiến nó không hoạt động.

98. Đôi khi bệnh nhân mắc bệnh Crohn ngừng điều trị bằng liệu pháp chống TNF α và không tái phát, nhưng điều này rất hiếm và không rõ lý do.

99. Marks (2015).

100. Dòng cuối cùng của bài báo của Milstein và Köhler về nuôi cấy tế bào lai để sản xuất kháng thể đơn dòng, được xuất bản trong *Nature* năm 1975, chỉ đơn giản là: ‘Các cách nuôi cấy như vậy có thể có giá trị cho việc sử dụng trong y tế và công nghiệp.’ Điều này gợi nhớ đến một kết thúc kinh điển khác cho một bài báo khoa học: dòng nổi tiếng của Watson và Crick trong mô tả về cấu trúc xoắn kép của DNA, được công bố trên *Nature* vào năm 1953, có đoạn: ‘chúng tôi vẫn để ý rằng sự bắt cặp cụ thể mà chúng tôi đã giả thuyết ngay lập tức đề xuất một cơ chế sao chép có thể của vật liệu di truyền.’

101. Dorner, T., Radbruch, A., & Burmester, G. R., “B-cell-directed therapies for autoimmune disease”, *Nature Reviews Rheumatology* **5**, 433-441 (2009).

102. Danh sách các loại thuốc thiết yếu của Tổ chức Y tế Thế giới có thể tải xuống tại đây: http://www.who.int/medicines/service/essmedicines_def/en/.

103. Battella, S., Cox, M. C., Santoni, A., & Palmieri, G., “Natural killer (NK) cells and anti-tumor therapeutic mAb: unexplored interactions”, *Journal of Leukocyte Biology* **99**, 87-96 (2016).

104. Rudnicka, D., et al., “Rituximab causes a polarization of B cells that augments its therapeutic function in NK cell-mediated antibody- dependent cellular cytotoxicity”, *Blood* **121**, 4694-4702 (2013).

105. “Drug trial victim’s “hell” months”, BBC News online, <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/5121824.stm>.

106. Vince, G., "UK drug trial disaster – the official report", *New Scientist*, ngày 25 tháng 5 năm 2006.

107. Horvath, C. J., & Milton, M. N., "The TeGenero incident and the Duff Report conclusions: a series of unfortunate events or an avoidable event?", *Toxicologic Pathology* **37**, 372-383 (2009).

CHƯƠNG 5

1. Strominger, J. L., "The tortuous journey of a biochemist to immunoland and what he found there", *Annual Review of Immunology* **24**, 1-31 (2006).

2. Bauer, S., et al., "Activation of NK cells and T cells by NKG2D, a receptor for stress-inducible MICA", *Science* **285**, 727-9 (1999).

3. Van der Zee, J., "Heating the patient: a promising approach?", *Annals of Oncology* **13**, 1173-84 (2002).

4. Shen, R. N., Hornback, N. B., Shidnia, H., Shupe, R. E., & Brahmi, Z., "Whole-body hyperthermia decreases lung metastases in lung tumor-bearing mice, possibly via a mechanism involving natural killer cells", *Journal of Clinical Immunology* **7**, 246-53 (1987).

5. Kokolus, K. M., et al., "Baseline tumor growth and immune control in laboratory mice are significantly influenced by subthermoneutral housing temperature", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **110**, 20176-81 (2013).

6. Evans, S. S., Repasky, E. A., & Fisher, D. T., "Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat", *Nature Reviews Immunology* **15**, 335-49 (2015).

7. Elinav, E., et al., "Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms", *Nature Reviews Cancer* **13**, 759-71 (2013).

8. "Zelenay, S., et al., "Cyclooxygenase-Dependent Tumor Growth through Evasion of Immunity", *Cell* **162**, 1257-70 (2015).

9. Groh, V., Wu, J., Yee, C., & Spies, T., "Tumour-derived soluble MIC ligands impair expression of NKG2D and T-cell activation", *Nature* **419**, 734-8 (2002).

10. Deng, W., et al., "Antitumor immunity. A shed NKG2D ligand

that promotes natural killer cell activation and tumor rejection”, *Science* **348**, 136–9 (2015).

11. Evans et al.

12. Ibid.

13. Ibid.

14. Lafrance, A., “A cultural history of the fever”, Atlantic, ngày 16 tháng 9 năm 2015.

15. Evans et al.

16. Rice, P., et al., “Febrile-range hyperthermia augments neutrophil accumulation and enhances lung injury in experimental gram-negative bacterial pneumonia”, *The Journal of Immunology* **174**, 3676–85 (2005).

17. Trong một số tình huống, một cơn sốt đảm bảo cho sự chăm sóc y tế, chẳng hạn như sốt ở trẻ sơ sinh. Có rất nhiều lời khuyên trên Internet về các cơn sốt nhưng hãy chú ý đến những trang Dịch vụ Y tế Quốc gia ở Anh, nơi đưa ra những quan điểm khoa học mang tính đồng thuận.

18. Woolf, V., *On Being Ill* (Hogarth Press, 1930).

19. Phỏng vấn Luke O'Neill, ngày 16 tháng 3 năm 2016.

20. Kalinski, P., “Regulation of immune responses by prostaglandin E2”, *The Journal of Immunology* **188**, 21–8 (2012).

21. Furuyashiki, T., & Narumiya, S., “Stress responses: the contribution of prostaglandin E(2) and its receptors”, *Nature Reviews Endocrinology* **7**, 163–75 (2011).

22. Theo Tổ chức Aspirin quốc tế, aspirin là một trong những loại dược phẩm được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới, với ước chừng 100 tỉ viên thuốc được sản xuất hàng năm. Câu chuyện về aspirin dĩ nhiên là hấp dẫn theo đúng nghĩa của nó, xứng đáng để viết thành cả một cuốn sách. Một cách ngắn gọn, hoạt chất aspirin là phiên bản tổng hợp của một hóa chất được tìm thấy trong cây liễu (và các loại cây khác). Năm 1823, một dạng aspirin được phân lập từ vỏ cây liễu. Công ty dược phẩm Bayer đã tạo ra một phiên bản tổng hợp vào năm 1897 và các thử nghiệm lâm sàng bắt đầu. Aspirin được ra mắt vào năm 1899 và được cho là

loại thuốc đầu tiên được sản xuất từ ngành công nghiệp dược phẩm. Vào thập niên 1930, các bằng sáng chế của Bayer đã hết và aspirin trở thành một loại thuốc thông thường. Bắt đầu từ năm 1969, một loạt các thí nghiệm do John Vane tiến hành tại London, Vương quốc Anh, đã xác định rằng aspirin đã ức chế việc sản xuất ra prostaglandins. Vane kể câu chuyện này trong Bài giảng Nobel của mình năm 1982, trực tuyến tại đây: <http://www.nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1615>

23. Slocumb, C. H., "Philip Showalter Hench, 1896–1965. In Memoriam", *Arthritis and Rheumatism* **8**, 573–6 (1965).

24. Hench, P. S., "The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone" (Nobel Lecture, 1950) in *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942–1962* (Elsevier, 1964).

25. Tata, J. R., "One hundred years of hormones", *EMBO Reports* **6**, 490–6 (2005).

26. Reichstein cũng đã tìm ra cách tổng hợp vitamin C, dẫn đến việc sản xuất hàng loạt. Kendall cũng phân lập hormone từ tuyến giáp, bao gồm thyroxine, thường được biết đến là T4.

27. Reichstein, T., "Chemistry of the Adrenal Cortex Hormones" (Nobel Lecture, 1950) trong *Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942–1962* (Elsevier, 1964).

28. Kendall, E. C., *Cortisone: Memoirs of a Hormone Hunter* (Charles Scribner's Sons, 1971).

29. Rooke, T., *The Quest for Cortisone* (Michigan State University Press, 2012).

30. Hench.

31. Saenger, A. K., "Discovery of the wonder drug: from cows to cortisone. The effects of the adrenal cortical hormone 17-hydroxy-11-dehyd-rocorticosterone (Compound E) on the acute phase of rheumatic fever; preliminary report. *Mayo Clinic Proceedings* 1949;24:277–97", *Clinical Chemistry* **56**, 1349–50 (2010).

32. Le Fanu, J., *The Rise and Fall of Modern Medicine* (revised edition, Abacus, 2011).

33. Rooke.

34. Ibid.

35. Ibid.

36. Hench.

37. Rooke.

38. Le Fanu.

39. Rooke.

40. Le Fanu.

41. Cortisol là một hormone steroid trong họ glucocorticoid, không nên nhầm lẫn với các chất đồng hóa khác và có liên quan đến nội tiết tố sinh dục nam testosterone. Steroid đồng hóa làm tăng sự phát triển cơ bắp và đôi khi được sử dụng bất hợp pháp trong thể hình và thể thao. Steroid đồng hóa cũng có thể được sử dụng trong điều trị, để kích thích tăng trưởng cơ bắp trong các bệnh suy yếu mạn tính và trong một số trường hợp, để giúp điều trị ung thư vú.

42. Chrousos, G. P., "Stress and disorders of the stress system", *Nature Reviews Endocrinology* **5**, 374–81 (2009).

43. Cả cortison và cortisol đều được sản xuất dưới dạng hormone bởi tuyến thượng thận trong cơ thể: việc bổ sung một nguyên tử hydro biến cortison thành cortisol và cortisol là phiên bản mạnh hơn, hoạt động mạnh hơn của hormone.

44. Maisel, A. Q., *The Hormone Quest*(Random House, 1965).

45. "MRC Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis", *British Medical Journal* **2**, 769–82 (1948).

46. Phỏng vấn David Ray, ngày 15 tháng 4 năm 2016.

47. Paget, S. A., Lockshin, M. D., & Loebl, S., *The Hospital for Special Surgery Rheumatoid Arthritis Handbook*(John Wiley & Sons, 2002).

48. Nồng độ cortisol cao có thể gây ra các triệu chứng được gọi là hội chứng Cushing. Cũng như yếu cơ, mệt mỏi và tăng cân, những triệu chứng này cũng có thể bao gồm da mỏng, vết đỏ tím trên

cánh tay và chân, ham muốn thấp và chất béo tích tụ ở mặt. Cũng như những triệu chứng này phát triển ở những người dùng cortisol hoặc một trong những dẫn xuất của nó như một loại thuốc trong một thời gian dài, chúng cũng có thể phát sinh khi một khối u phát triển ở một trong những tuyến cơ thể sản xuất hormone gây stress.

49. Rooke.

50. 153 hộp vật phẩm được Philip Hench thu thập về lịch sử bệnh sốt vàng da được lưu trữ tại Đại học Virginia. Kho lưu trữ cũng bao gồm nhiều vật dụng cá nhân, chẳng hạn như những bức ảnh của Philip Hench với vợ Mary ở Havana, cùng nhiều thư cá nhân và điện tín. Một số vật phẩm đã được số hóa và xuất hiện trực tuyến tại đây: <https://search.lib.virginia.edu/catalog/uva-lib:2513789>.

51. Kendall.

52. Selye, H., “A syndrome produced by diverse nocuous agents”, *Nature* **138** (1936).

53. Hans Selye đã được đề cử giải thưởng Nobel trong nhiều năm, bởi ít nhất mười bảy cá nhân khác nhau, nhưng ông không bao giờ giành chiến thắng. Chi tiết được lưu trữ tại đây trong “Cơ sở dữ liệu đề cử” tại nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. <http://www.nobelprize.org/nomination/archive/show_people.php?id=8395>

54. “Obituary. Dr Hans Selye dies in Montreal; studied effects of stress on body”, *New York Times*, ngày 22 tháng 10 năm 1982.

55. Fink, G., “In retrospect: Eighty years of stress”, *Nature* **539**, 175–6 (2016).

56. Selye, H., *The Stress of Life* (McGraw-Hill, 1956).

57. “Obituary”, *New York Times*, ngày 22 tháng 10 năm 1982.

58. Ibid.

59. Có rất nhiều cách dùng từ “stress”, và mặc dù một số khía cạnh của những yếu tố gây stress khác nhau này giống nhau, nhưng cũng có những khác biệt. Stress do ly hôn không có tác động tương tự đối với cơ thể, như stress do bị kẹt xe, và tình hình thậm chí còn phức tạp hơn vì mọi người phản ứng khác nhau với bất kỳ

tác nhân gây stress nào. Tuy nhiên, có một điểm chung trong các hormone, đặc biệt liên quan đến stress và do đó, một định nghĩa hiện đại về stress bao gồm việc nó là thứ kích thích trực hạ đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận, dẫn đến việc sản xuất cortisol.

60. Gamble, K. L., Berry, R., Frank, S. J., & Young, M. E., "Circadian clock control of endocrine factors", *Nature Reviews Endocrinology* **10**, 466–75 (2014).

61. Webster, J. I., Tonelli, L., & Sternberg, E. M., "Neuroendocrine regulation of immunity", *Annual Review of Immunology* **20**, 125–63 (2002).

62. Ironson, G., et al., "Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss, and immune function after Hurricane Andrew", *Psychosomatic Medicine* **59**, 128–41 (1997).

63. Padgett, D. A., & Glaser, R., "How stress influences the immune response", *Trends in Immunology* **24**, 444–8 (2003).

64. Tôi viết ra điều này không nhằm bào chữa cho việc thí nghiệm trên động vật, vốn là một vấn đề phức tạp gây tranh cãi rộng khắp.

65. Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K., "Stress-induced immune dysfunction: implications for health", *Nature Reviews Immunology* **5**, 243–51 (2005).

66. Rodriguez-Galan, M. C., et al., "Immunocompetence of macrophages in rats exposed to *Candida albicans* infection and stress", *American Journal of Physiology. Cell Physiology* **284**, C111–18 (2003).

67. Vedhara, K., et al., "Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination", *Lancet* **353**, 627–31 (1999).

68. Leserman, J., et al., "Progression to AIDS: the effects of stress, depressive symptoms, and social support", *Psychosomatic Medicine* **61**, 397–406 (1999).

69. Cole, S. W., Kemeny, M. E., Taylor, S. E., Visscher, B. R., & Fahey, J. L., "Accelerated course of human immunodeficiency virus infection in gay men who conceal their homosexual identity", *Psychosomatic Medicine* **58**, 219–31 (1996).

70. Glaser & Kiecolt-Glaser.

71. Brod, S., Rattazzi, L., Piras, G., & D'Acquisto, F., ““As above, so below” examining the interplay between emotion and the immune system”, *Immunology* **143**, 311–18 (2014).

72. Pesce, M., et al., “Positive correlation between serum interleukin- 1beta and state anger in rugby athletes”, *Aggressive Behaviour* **39**, 141–8 (2013).

73. Hayashi, T., et al., “Laughter up-regulates the genes related to NK cell activity in diabetes”, *Biomedical Research* **28**, 281–5 (2007).

74. Nói chung, chưa có nhiều điều được hiểu về tiếng cười, một tương tác xã hội phức tạp mà chúng ta chia sẻ với tất cả các động vật có vú. Chẳng hạn, hãy xem một cuộc trò chuyện của Sophie Scott trên “Why we laugh”: https://www.ted.com/talks/sophie_scott_why_we_laugh?language=en.

75. Fransen, M., Nairn, L., Winstanley, J., Lam, P., & Edmonds, J., “Physical activity for osteoarthritis management: a randomized controlled clinical trial evaluating hydrotherapy or Tai Chi classes”, *Arthritis and Rheumatism* **57**, 407–14 (2007).

76. Yang, Y., et al., “Effects of a traditional Taiji/Qigong curriculum on older adults” immune response to influenza vaccine”, *Medicine and Sport Science* **52**, 64–76 (2008).

77. Ho, R. T., et al., “The effect of tai chi exercise on immunity and infections: a systematic review of controlled trials”, *Journal of Alternative and Complementary Medicine* **19**, 389–96 (2013).

78. Ibid.

79. Ibid.

80. Ibid.

81. Morgan, N., Irwin, M. R., Chung, M., & Wang, C., “The effects of mind–body therapies on the immune system: meta-analysis”, *PLoS One* **9**, e100903 (2014).

82. NIH and NHS thảo luận về Thái cực quyền tại đây: <https://nccih.nih.gov/health/taichi/introduction.htm> và <http://www.nhs.uk/Livewell/fitness/Pages/taichi.aspx>.

83. Bhattacharya, A., McCutcheon, E. P., Shvartz, E., & Greenleaf, J. E., "Body acceleration distribution and O₂ uptake in humans during running and jumping", *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology* **49**, 881–7 (1980).
84. Briskin, S., & LaBotz, M., "Trampoline safety in childhood and adolescence", *Pediatrics* **130**, 774–9 (2012).
85. Saxon, W., "Elvin Kabat, 85, Microbiologist Known for Work in Immunology", *New York Times*, 22 June 2000.
86. Wax, R., *A Mindfulness Guide for the Frazzled*(Penguin, 2016).
87. Goyal, M., et al., "Meditation programs for psychological stress and well-being: a systematic review and meta-analysis", *JAMA Internal Medicine* **174**, 357–68 (2014).
88. Kuyken, W., et al., "Effectiveness and cost-effectiveness of mindfulness- based cognitive therapy compared with maintenance antidepressant treatment in the prevention of depressive relapse or recurrence (PREVENT): a randomised controlled trial", *Lancet* **386**, 63–73 (2015).
89. Pickert, K., "The art of being mindful", *Time*, ngày 3 tháng 2 năm 2014.
90. Black, D. S., & Slavich, G. M., "Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials", *Annals of the New York Academy of Sciences*(2016).
91. Ibid.
92. O'Leary, K., O'Neill, S., & Dockray, S., "A systematic review of the effects of mindfulness interventions on cortisol", *Journal of Health Psychology*(2015).

CHƯƠNG 6

1. Loudon, A. S., "Circadian biology: a 2.5 billion-year-old clock", *Current Biology* **22**, R570–1 (2012).
2. Cutolo, M., "Chronobiology and the treatment of rheumatoid arthritis", *Current Opinion in Rheumatology* **24**, 312–18 (2012).
3. Foster, R. G., & Kreitzman, L., *The Rhythms of Life: The Biological*

Clocks That Control the Daily Lives of Every Living Thing (Profile Books, 2004).

4. Folkard, S., Lombardi, D. A., & Spencer, M. B., "Estimating the circadian rhythm in the risk of occupational injuries and accidents", *Chronobiology International* **23**, 1181–92 (2006).

5. Foster & Kreitzman (2004).

6. Foster, R. G., & Kreitzman, L., "The rhythms of life: what your body clock means to you!", *Experimental Physiology* **99**, 599–606 (2014).

7. Wright, M. C., et al., "Time of day effects on the incidence of anesthetic adverse events", *Quality & Safety in Health Care* **15**, 258– 63 (2006).

8. Bellet, M. M., et al., "Circadian clock regulates the host response to salmonella", *American Journal of Physiology. Cell Physiology* **110**, 9897–902 (2013).

9. Gibbs, J., et al., "An epithelial circadian clock controls pulmonary inflammation and glucocorticoid action", *Nature Medicine* **20**, 919– 26 (2014).

10. Scheiermann, C., Kunisaki, Y., & Frenette, P. S., "Circadian control of the immune system", *Nature Reviews Immunology* **13**, 190–8 (2013).

11. Trao đổi email với David Ray, ngày 20 tháng 4 năm 2016.

12. Trao đổi email với Eleanor Riley, ngày 27 tháng 5 năm 2016, và Robert Sinden, ngày 10–11 tháng 6 năm 2016.

13. Sinden, R. E., Butcher, G. A., Billker, O., & Fleck, S. L., "Regulation of infectivity of Plasmodium to the mosquito vector", *Advances in Parasitology* **38**, 53–117 (1996).

14. Phỏng vấn Andrew Loudon, ngày 6 tháng 5 năm 2016.

15. Till Roenneberg, phát biểu tại Euroscience Open Forum, ngày 27 tháng 7 năm 2016. Roenneberg là nhà nghiên cứu giấc ngủ hàng đầu tại Đại học Ludwig Maximilian của Munich, và cũng là tác giả của *Internal time: Chronotypes, Social Jet Lag, and Why You're So Tired* (Harvard University Press, 2012).

16. Durrington, H. J., Farrow, S. N., Loudon, A. S., & Ray, D. W., "The circadian clock and asthma", *Thorax* **69**, 90–2 (2014).
17. Foster & Kreitzman (2004).
18. Cutolo.
19. Foster & Kreitzman (2004).
20. Litinski, M., Scheer, F. A., & Shea, S. A., "Influence of the Circadian System on Disease Severity", *Sleep Medicine Clinics* **4**, 143–63 (2009).
21. Filipski, E., et al., "Effects of chronic jet lag on tumor progression in mice", *Cancer Research* **64**, 7879–85 (2004).
22. Grundy, A., et al., "Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada", *Occupational and Environmental Medicine* **70**, 831–8 (2013).
23. Trung tâm Y tế Quốc gia Anh thảo luận tại đây: <http://www.nhs.uk/news/2013/07July/Pages/Long-term-night-shifts-can-double-breast-cancer-risk.aspx>.
24. Cuesta, M., Boudreau, P., Dubeau-Laramée, G., Cermakian, N., & Boivin, D. B., "Simulated Night Shift Disrupts Circadian Rhythms of Immune Functions in Humans", *The Journal of Immunology* **196**, 2466–75 (2016).
25. Foster, R. G., et al., "Circadian photoreception in the retinally degenerate mouse (rd/rd)", *Journal of Comparative Physiology A* **169**, 39–50 (1991).
26. Russell Foster phỏng vấn bởi Marie McNeely, cho "People behind the science", ngày 7 tháng 3 năm 2016, trực tuyến tại: <http://www.peoplebehindthescience.com/dr-russell-foster/>.
27. Freedman, M. S., et al., "Regulation of mammalian circadian behavior by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors", *Science* **284**, 502–4 (1999); Lucas, R. J., Freedman, M. S., Munoz, M. Garcia-Fernandez, J. M., & Foster, R. G., "Regulation of the mammalian pineal by non-rod, non-cone, ocular photoreceptors", *Science* **284**, 505–7 (1999).
28. "Newswalk: Sleep scientist Russell Foster on how he stopped seeing life in black and white", *Newsweek*, ngày 6 tháng 5 năm

2015.

29. O'Neill, J. S., & Reddy, A. B., "Circadian clocks in human red blood cells", *Nature* **469**, 498–503 (2011).

30. Barger, L. K., et al., "Prevalence of sleep deficiency and use of hypnotic drugs in astronauts before, during, and after spaceflight: an observational study", *Lancet Neurol* **13**, 904–12 (2014).

31. Crucian, B. E., et al., "Plasma cytokine concentrations indicate that in vivo hormonal regulation of immunity is altered during long- duration spaceflight", *Journal of Interferon and Cytokine Research* **34**, 778–86 (2014).

32. Crucian, B., et al., "Alterations in adaptive immunity persist during long-duration spaceflight", *npj Microgravity* **1**, 15013 (2015).

33. Phơi nhiễm với phóng xạ được dự đoán sẽ làm tăng nhẹ nguy cơ mắc ung thư trọn đời của phi hành gia, nhưng dự đoán này dựa trên, ví dụ, sự xuất hiện của bệnh ung thư ở những người sống sót sau bom nguyên tử ở Nhật Bản, không thể so sánh trực tiếp.

34. Chang, K., "Beings not made for space", *New York Times*, ngày 27 tháng 1 năm 2014.

35. Phỏng vấn Brian Crucian, ngày 24 tháng 6 năm 2016.

36. Mehta, S. K., et al., "Reactivation of latent viruses is associated with increased plasma cytokines in astronauts", *Cytokine* **61**, 205–9 (2013).

37. Crucian, B., et al., "A case of persistent skin rash and rhinitis with immune system dysregulation onboard the International Space Station", *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **4**, 759–762 (2016).

38. Ibid.

39. Ibid.

40. Phỏng vấn Brian Crucian, ngày 24 tháng 6 năm 2016.

41. Ibid.

42. Durrington et al.

43. Wallace, A., Chinn, D., & Rubin, G., “Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial”, *The British Medical Journal* **327**, 788 (2003).
44. Zhang, R., Lahens, N. F., Ballance, H. I., Hughes, M. E., & Hogenesch, J. B., “A circadian gene expression atlas in mammals implications for biology and medicine”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **111**, 16219–24 (2014).
45. Brown, M. T., & Bussell, J. K., “Medication adherence: WHO cares?”, *Mayo Clinic Proceedings* **86**, 304–14 (2011).
46. Lin, S., et al., “Stretchable Hydrogel Electronics and Devices”, *Advanced Materials* (2015).
47. Ở một số quốc gia, tất nhiên, việc tiếp cận những người cần vaccine vẫn là một thách thức, chứ chưa nói đến việc tiêm vaccine cho họ vào một thời điểm cụ thể trong ngày. Blog của Jo Revill, Giám đốc Điều hành của Hiệp hội Miễn dịch học Anh, “Polio vaccination: Real world challenges and solutions”, ngày 7 tháng 6 năm 2016, nhấn mạnh những khó khăn trong việc cung cấp vaccine bại liệt cho mọi người ở những nơi xa xôi, trực tuyến tại đây: <http://britsocimmblog.org/polio-vaccination/>.
48. Phillips, A. C., Gallagher, S., Carroll, D., & Drayson, M., “Preliminary evidence that morning vaccination is associated with an enhanced antibody response in men”, *Psychophysiology* **45**, 663–6 (2008).
49. Có nhiều gợi ý rằng hệ thống miễn dịch có biểu hiện hơi khác nhau ở nam và nữ. Ví dụ, một số bệnh tự miễn thường gặp ở phụ nữ. Điều này có thể liên quan đến tác động của hormone đối với hệ thống miễn dịch nhưng rất khó để nghiên cứu kiểm tra điều này vì sự khác biệt dựa trên giới tính cũng có thể phát sinh từ bất kỳ yếu tố xã hội, kinh tế hoặc văn hóa nào.
50. Karabay, O., et al., “Influence of circadian rhythm on the efficacy of the hepatitis B vaccination”, *Vaccine* **26**, 1143–4 (2008).
51. Silver, A. C., Arjona, A., Walker, W. E., & Fikrig, E., “The circadian clock controls toll-like receptor 9-mediated innate and adaptive immunity”, *Immunity* **36**, 251–61 (2012).
52. “Global Health and Aging”, Báo cáo từ National Institute on Aging (USA) và Tổ chức Y tế Thế giới, trực tuyến tại: <https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-and->

53. Văn phòng Thống kê Quốc gia tạo dữ liệu dân số hằng năm cho Vương quốc Anh, trực tuyến tại đây: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/populationandmigration/populationestimates>. Tổ chức từ thiện Age UK cũng ấn hành một thống kê hằng tháng về người cao tuổi, trực tuyến tại đây: <http://www.ageuk.org.uk/professional-resources-home/>.

54. Shaw, A. C., Goldstein, D. R., & Montgomery, R. R., “Age-dependent dysregulation of innate immunity”, *Nature Reviews Immunology* **13**, 875–87 (2013).

55. Dorshkind, K., Montecino-Rodriguez, E., & Signer, R. A., “The ageing immune system: is it ever too old to become young again?”, *Nature Reviews Immunology* **9**, 57–62 (2009).

56. Treanor, J. J., et al., “Effectiveness of seasonal influenza vaccines in the United States during a season with circulation of all three vaccine strains”, *Clinical Infectious Diseases: An official publication of the Infectious Diseases Society of America* **55**, 951–9 (2012).

57. Vào giai đoạn trung niên, các telomere của DNA của chúng ta ngắn khoảng một nửa so với khi chúng được sinh ra và đến năm sáu mươi lăm, các telomere của chúng ta đã bị ngắn lại thêm một nửa nữa.

58. Harley, C. B., “Telomerase and cancer therapeutics”, *Nature Reviews Cancer* **8**, 167–79 (2008).

59. Blackburn, E., & Epel, E., *The Telomere Effect: A Revolutionary Approach to Living Younger, Healthier, Longer* (Orion Spring, 2017).

60. Carlson, L. E., et al., “Mindfulness-based cancer recovery and supportive-expressive therapy maintain telomere length relative to controls in distressed breast cancer survivors”, *Cancer* **121**, 476–84 (2015).

61. Có rất nhiều nhóm nhỏ khác nhau của quá trình chết theo chương trình và hiểu cái chết của tế bào là một lĩnh vực quan trọng của nghiên cứu đương đại.

62. Munoz-Espin, D., & Serrano, M., “Cellular senescence: from physiology to pathology”, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **15**, 482–96 (2014).

63. Baker, D. J., et al., "Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders", *Nature* **479**, 232–6 (2011).
64. Kirkwood, T. B., & Austad, S. N., "Why do we age?", *Nature* **408**, 233–8 (2000).
65. Shaw et al.
66. Thảo luận với Steve Marsh, ngày 29 tháng 4 năm 2016.
67. Sapey, E., et al., "Phosphoinositide 3-kinase inhibition restores neutrophil accuracy in the elderly: toward targeted treatments for immunosenescence", *Blood* **123**, 239–48 (2014).
68. Shaw et al.
69. Jamieson, B. D., et al., "Generation of functional thymocytes in the human adult", *Immunity* **10**, 569–75 (1999).
70. Phỏng vấn Janet Lord, ngày 23 tháng 6 năm 2016.
71. Mark Davis là một trong những người tiên phong tìm ra cách các tế bào T phát hiện các dấu hiệu bệnh trong cơ thể và công việc trong mảng này của ông được thảo luận chi tiết hơn trong cuốn sách đầu tiên của tôi, *The Compatibility Gene* (Allen Lane, 2013).
72. Brodin, P., et al., "Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences", *Cell* **160**, 37–47 (2015).
73. Brodin, P., & Davis, M. M., "Human immune system variation", *Nature Reviews Immunology* **17**, 21–9 (2017).
74. Furman, D., et al., "Cytomegalovirus infection enhances the immune response to influenza", *Science Translational Medicine* **7**, 281ra243 (2015).
75. Leng, J., et al., "Efficacy of a vaccine that links viral epitopes to flagellin in protecting aged mice from influenza viral infection", *Vaccine* **29**, 8147–55 (2011).
76. Taylor, D. N., et al., "Induction of a potent immune response in the elderly using the TLR-5 agonist, flagellin, with a recombinant hemagglutinin influenza-flagellin fusion vaccine (VAX125, STF2. HA1 SI)", *Vaccine* **29**, 4897–902 (2011).

77. Long, J. E., et al., “Morning vaccination enhances antibody response over afternoon vaccination: A cluster-randomised trial”, *Vaccine* **34**, 2679–85 (2016).
78. Phỏng vấn Janet Lord, ngày 23 tháng 6 năm 2016.
79. Phỏng vấn Akhilesh Reddy, ngày 1 tháng 8 năm 2016.
80. Phỏng vấn Janet Lord, ngày 23 tháng 6 năm 2016.
81. Phỏng vấn Arne Akbar, 29 tháng 4 năm 2016.
82. Aldrin, B., & Abraham, K., *No Dream is Too High: Life Lessons From a Man Who Walked on the Moon* (National Geographic, 2016).

CHƯƠNG 7

1. “Autoimmune disease”, *Nature Biotechnology* **18 Suppl**, IT7–9 (2000).
2. Davis, D. M., *The Compatibility Gene*(Allen Lane, 2013).
3. Anderson, W., & Mackay, I. R., *Intolerant Bodies: A Short History of Autoimmunity*(Johns Hopkins University Press, 2014).
4. Mackay, I. R., “Travels and travails of autoimmunity: a historical journey from discovery to rediscovery”, *Autoimmunity Reviews* **9**, A251–8 (2010).
5. Aoki, C. A., et al., “NOD mice and autoimmunity”, *Autoimmunity Reviews* **4**, 373–9 (2005).
6. Phỏng vấn Shimon Sakaguchi, ngày 14 tháng 7 năm 2016.
7. Nishizuka, Y., & Sakakura, T., “Thymus and reproduction: sex-linked dysgenesis of the gonad after neonatal thymectomy in mice”, *Science* **166**, 753–5 (1969).
8. Kojima, A., & Prehn, R. T., “Genetic susceptibility to postthymectomy autoimmune diseases in mice”, *Immunogenetics* **14**, 15–27 (1981).
9. Phỏng vấn Shimon Sakaguchi, ngày 14 tháng 7 năm 2016.
10. Sakaguchi, S., Takahashi, T., & Nishizuka, Y., “Study on cellular

events in post-thymectomy autoimmune oophoritis in mice. II. Requirement of Lyt-1 cells in normal female mice for the prevention of oophoritis", *The Journal of Experimental Medicine* **156**, 1577–86 (1982).

11. Germain, R. N., "Special regulatory T-cell review: A rose by any other name: from suppressor T cells to Tregs, approbation to unbridled enthusiasm", *Immunology* **123**, 20–7 (2008).

12. Benacerraf, B., "Obituary: Richard Gershon, 1932–1983", *The Journal of Immunology* **131**, 3096–7 (1983).

13. Gershon, R. K., Cohen, P., Hencin, R., & Liebhaver, S. A., "Suppressor T cells", *The Journal of Immunology* **108**, 586–90 (1972).

14. Phỏng vấn Shimon Sakaguchi, ngày 14 tháng 7 năm 2016.

15. Benacerraf.

16. Waggoner, W. H., "Dr Richard Gershon, leader in research on immune system", *New York Times*, ngày 13 tháng 7 năm 1983.

17. Germain.

18. Phỏng vấn Shimon Sakaguchi, ngày 14 tháng 7 năm 2016.

19. Ibid.

20. Dòng mở đầu nổi tiếng trong *The Go-Betweens* của L. P. Hartley (Hamish Hamilton, 1953).

21. Kronenberg, M., et al., "RNA transcripts for I-J polypeptides are apparently not encoded between the I-A and I-E subregions of the murine major histocompatibility complex", *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **80**, 5704–8 (1983).

22. Germain.

23. Green, D. R., & Webb, D. R., "Saying the "S" word in public", *Immunology Today* **14**, 523–5 (1993).

24. Bloom, B. R., Salgame, P., & Diamond, B., "Revisiting and revising suppressor T cells", *Immunology Today* **13**, 131–6 (1992).

25. Phỏng vấn Fiona Powrie, ngày 16 tháng 9 năm 2016.

26. Powrie, F., & Mason, D., "OX-22high CD4+ T cells induce wasting disease with multiple organ pathology: prevention by the OX-22low subset", *The Journal of Experimental Medicine* **172**, 1701–8 (1990).

27. Điều này rất hữu ích để thực hiện vì chuột nhắt được nghiên cứu phổ biến hơn nhiều so với chuột thường và có nhiều công cụ hơn để nghiên cứu hệ miễn dịch của chuột.

28. Powrie, F., Leach, M. W., Mauze, S., Caddle, L. B., & Coffman, R. L., "Phenotypically distinct subsets of CD4+ T cells induce or protect from chronic intestinal inflammation in C. B-17 scid mice", *International Immunology* **5**, 1461–71 (1993).

29. Morrissey, P. J., Charrier, K., Braddy, S., Liggitt, D., & Watson, J. D., "CD4+ T cells that express high levels of CD45RB induce wasting disease when transferred into congenic severe combined immunodeficient mice. Disease development is prevented by cotransfer of purified CD4+ T cells", *The Journal of Experimental Medicine* **178**, 237–44 (1993).

30. Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Asano, M., Itoh, M., & Toda, M., "Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases", *The Journal of Immunology* **155**, 1151–64 (1995).

31. Khám phá này đã trở thành một trong những bài báo được trích dẫn nhiều nhất trên tạp chí *The Journal of Immunology*, công bố năm 1916, được ghi nhận tại đây: <http://www.jimmunol.org/site/misc/Centennial/MostCitedPub.html>.

32. Shevach, E. M., "Special regulatory T cell review: How I became a T suppressor/regulatory cell maven", *Immunology* **123**, 3–5 (2008).

33. Shevach đã nhận được tài trợ dài hạn từ Viện Y tế Quốc gia Mỹ nên không phụ thuộc vào từng ý tưởng mới trước tiên cần được phê chuẩn nhờ hệ thống bình duyệt, như trường hợp công việc chỉ được tài trợ thông qua các đơn xin tài trợ.

34. Shevach là Tổng biên tập tạp chí *The Journal of Immunology* từ năm 1987 đến năm 1992. Ông mô tả lý do tại sao ông đảm nhận bài đăng và những thách thức của việc trở thành biên tập viên khoa học, trong một cuộc phỏng vấn của Hiệp hội Miễn dịch học Mỹ vào ngày 16 tháng 12 năm 2015, trực tuyến tại đây: <https://>

imeo.com/158976383. Trong cuộc phỏng vấn này, Shevach nhấn mạnh tầm quan trọng của việc một tổng biên tập hoạt động theo cách phi cá nhân. Là tổng biên tập, ông không muốn thảo luận về các bài báo với các nhà khoa học một cách không chính thức qua điện thoại và chính sách của tạp chí lúc đó là không công bố số điện thoại. Nhưng tất nhiên, ai cũng biết rằng ông là tổng biên tập và các nhà khoa học có công trình bị từ chối bởi tạp chí đôi khi sẽ gọi điện đến nhà để phàn nàn về nó. Sau đó, tạp chí đã công bố số điện thoại của mình một cách rõ ràng, để các nhà khoa học sẽ không gọi cho Shevach hoặc gia đình ông.

35. Phỏng vấn Shimon Sakaguchi, ngày 14 tháng 7 năm 2016.

36. Thornton, A. M., & Shevach, E.

M., "CD4+CD25+immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation in vitro by inhibiting interleukin 2 production", *The Journal of Experimental Medicine* **188**, 287–96 (1998); Takahashi, T., et al., "Immunologic self-tolerance maintained by CD25+CD4+ naturally anergic and suppressive T cells: induction of autoimmune disease by breaking their anergic/ suppressive state", *International Immunology* **10**, 1969–80 (1998).

37. Shevach, E. M., "The resurrection of T cell-mediated suppression", *The Journal of Immunology* **186**, 3805–7 (2011).

38. Shevach, E. M., "Certified professionals: CD4(+)CD25(+) suppressor T cells", *The Journal of Experimental Medicine* **193**, F41–6 (2001).

39. Germain.

40. Ibid.

41. Một quan điểm khác, được đề cập đến trong một số ấn phẩm khoa học, là các tế bào T ức chế không chỉ được đổi tên. Thay vào đó, chúng là các tế bào với các đặc điểm cụ thể đã được chứng minh là không tồn tại. Với quan điểm này, các tế bào T điều tiết không giống như các tế bào T ức chế, mà là các tế bào có các đặc điểm khác nhau, cùng tồn tại.

42. Vào năm 2016, tôi đã hỏi Sakaguchi rằng ông thích làm việc với một ý tưởng đi ngược lại giáo điều thời đó, hay ông thích nó khi mọi người khác đã bắt kịp và nó trở thành một lĩnh vực nghiên cứu chính thống. Ông ấy trả lời rằng thật tốt khi mọi người khác nhận ra tầm quan trọng của các tế bào T điều tiết, nhưng mặt khác, khi chỉ có một vài nhà khoa học tin vào chúng,

rất dễ dàng để theo dõi mọi thứ đang diễn ra. “Bây giờ, tôi không thể theo dõi tất cả các công bố.”

43. Russell, L. B., “The Mouse House: a brief history of the ORNL mouse-genetics program, 1947–2009”, *Mutation Research* **753**, 69–90 (2013).

44. Ramsdell, F., & Ziegler, S. F., “FOXP3 and scurfy: how it all began”, *Nature Reviews Immunology* **14**, 343–9 (2014).

45. Godfrey, V. L., Wilkinson, J. E., Rinchik, E. M., & Russell, L. B., “Fatal lymphoreticular disease in the scurfy (sf) mouse requires T cells that mature in a sf thymic environment: potential model for thymic education”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **88**, 5528–32 (1991).

46. Brunkow, M. E., et al., “Disruption of a new forkhead/wingedhelix protein, scurf, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse”, *Nature Genetics* **27**, 68–73 (2001).

47. Ramsdell & Ziegler.

48. Bennett, C. L., et al., “The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3”, *Nature Genetics* **27**, 20–1 (2001).

49. Sakaguchi, S., Wing, K., & Miyara, M., “Regulatory T cells – a brief history and perspective”, *European Journal of Immunology* **37 Suppl 1**, S116–23 (2007).

50. Ba nhà khoa học này đã cùng nhau được trao thưởng vì đã làm việc với Giải thưởng Crafoord uy tín năm 2017, do Viện Hàn lâm Khoa học Hoàng gia Thụy Điển trao tặng, với số tiền thưởng là 6 triệu krona Thụy Điển (xấp xỉ £550,000): <http://www.crafoordprize.se/press/arkivpressreleases/thecrafoordprizeinpolyarthrit2017.5.470b0-073156f7766c064a8.html>.

51. Hori, S., Nomura, T., & Sakaguchi, S., “Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3”, *Science* **299**, 1057–61 (2003); Fontenot, J. D., Gavin, M. A., & Rudensky, A. Y., “Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells”, *Nature Immunology* **4**, 330–6 (2003); Khattri, R., Cox, T., Yasayko, S. A., & Ramsdell, F., “An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells”, *Nature Immunology* **4**,

52. Ramsdell & Ziegler.

53. Bài giảng của Fiona Powrie, London, ngày 2 tháng 12 năm 2014, để tưởng nhớ Jean Shanks. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=rvEdEwOCU80>.

54. Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R., “Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body”, *PLoS Biology* **14**, e1002533 (2016).

55. Zeevi, D., Korem, T., & Segal, E., “Talking about cross-talk: the immune system and the microbiome”, *Genome Biology* **17**, 50 (2016).

56. Arpaia, N., & Rudensky, A. Y., “Microbial metabolites control gut inflammatory responses”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **111**, 2058–9 (2014).

57. Chang, P. V., Hao, L., Offermanns, S., & Medzhitov, R., “The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition”, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **111**, 2247–52 (2014).

58. Chan, J. K., et al., “Alarmins: awaiting a clinical response”, *Journal of Clinical Investigation* **122**, 2711–19 (2012).

59. Một phim tài liệu của BBC về Polly Matzinger, *Turned On By Danger*, chiếu năm 1997, trong series The Horizon.

60. Matzinger, P., “Tolerance, danger, and the extended family”, *Annual Review of Immunology* **12**, 991–1045 (1994).

61. Thảo luận với Polly Matzinger, ngày 14 tháng 12 năm 2011.

62. Silverstein, A. M., “Immunological tolerance”, *Science* **272**, 1405–8 (1996).

63. Cooper, G., “Clever bunny”, *Independent*, ngày 17 tháng 4 năm 1997.

64. Matzinger, P., & Mirkwood, G., “In a fully H-2 incompatible chimera, T cells of donor origin can respond to minor histocompatibility antigens in association with either donor or host H-2 type”, *The Journal of Experimental Medicine* **148**, 84–92

(1978).

65. Vance, R. E., "Cutting edge commentary: a Copernican revolution? Doubts about the danger theory", *The Journal of Immunology* **165**, 1725–8 (2000).

66. Schiering, C., et al., "The alarmin IL-33 promotes regulatory T-cell function in the intestine", *Nature* **513**, 564–8 (2014).

67. Martin, N. T., & Martin, M. U., "Interleukin 33 is a guardian of barriers and a local alarmin", *Nature Immunology* **17**, 122–31 (2016).

68. Aune, D., et al., "Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies", *The British Medical Journal* **343**, d6617 (2011).

69. Bollrath, J., & Powrie, F., "Feed your Tregs more fiber", *Science* **341**, 463–4 (2013).

70. Furusawa, Y., et al., "Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells", *Nature* **504**, 446–50 (2013); Arpaia, N., et al., "Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation", *Nature* **504**, 451–5 (2013).

71. Ohnmacht, C., et al., "The microbiota regulates type 2 immunity through RORgammat(+) T cells", *Science* **349**, 989–93 (2015).

72. Strachan, D. P., "Hay fever, hygiene, and household size", *The British Medical Journal* **299**, 1259–60 (1989).

73. Chatila, T. A., "Innate Immunity in Asthma", *New England Journal of Medicine* **375**, 477–9 (2016).

74. Stein, M. M., et al., "Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children", *New England Journal of Medicine* **375**, 411–21 (2016).

75. Ibid.

76. Tanner, L., "Can house dust explain why Amish protected from asthma?", *Washington Post*, 3 August 2016.

77. Blaser, M., *Missing Microbes: How Killing Bacteria Creates Modern Plagues*(Oneworld Publications, 2014).
78. Korpela, K., et al., “Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children”, *Nature Communications* **7**, 10410 (2016).
79. Ortqvist, A. K., et al., “Antibiotics in fetal and early life and subsequent childhood asthma: nationwide population based study with sibling analysis”, *The British Medical Journal* **349**, g6979 (2014).
80. Vatanen, T., et al., “Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans”, *Cell* **165**, 842–53 (2016).
81. Hofer, U., “Microbiome: Is LPS the key to the hygiene hypothesis?”, *Nature Reviews Microbiology* **14**, 334–5 (2016).
82. Bollrath & Powrie.
83. Như Gabriel Núñez từ Đại học Michigan chỉ ra: Việc sử dụng men vi sinh trong phòng khám thường liên quan đến kết quả gây tranh cãi hoặc tiêu cực. Theo quan điểm của tôi, những kết quả đáng thất vọng này phản ánh thực tế rằng việc lựa chọn chế phẩm sinh học chủ yếu dựa vào kết quả thực nghiệm với rất ít hoặc không có cơ sở khoa học nào cho việc lựa chọn các loài vi khuẩn hoặc chủng cụ thể. Xem Underhill, D. M., Gordon, S., Imhof, B. A., Núñez, G., & Bousso, P., “Elie Metchnikoff (1845–1916): celebrating 100 years of cellular immunology and beyond”, *Nature Reviews Immunology*(2016).
84. Steidler, L., et al., “Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10”, *Science* **289**, 1352–5 (2000).
85. Horowitz, A., et al., “Genetic and environmental determinants of human NK cell diversity revealed by mass cytometry”, *Science Translational Medicine* **5**, 208ra145 (2013).

CHƯƠNG 8

1. Grady, D., “Harnessing the immune system to fight cancer”, *New York Times*, ngày 30 tháng 7 năm 2016.
2. Sharma, P., & Allison, J. P., “The future of immune checkpoint

therapy”, *Science* **348**, 56–61 (2015).

3. Sharon Belvin, nói trong “Advancing the next wave of cancer therapy”, một video từ Viện Nghiên cứu Ung thư, New York. Xem trực tuyến tại: <http://www.cancerresearch.org/news-publications/video-gallery/advancing-the-next-wave-of-cancer-therapy>.

4. “A Scientist’s Dream Fulfilled: Harnessing the Immune System to Fight Cancer”, National Public Radio, Mỹ, ngày 9 tháng 6 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <http://www.npr.org/sections/health-shots/2016/06/09/480435066/a-scientists-dream-fulfilled-harnessing-the-immune-system-to-fight-cancer>.

5. Bác sĩ của cô, Jedd Wolchok, đã đề nghị Allison đến thăm cô tại phòng khám của ông.

6. Video được thực hiện để kỷ niệm và mô tả nghiên cứu đã nhận được Giải thưởng Nghiên cứu Y khoa lâm sàng Lasker DeBakey 2015, công bố ngày 7 tháng 9 năm 2015. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=W8fUAvENkCo&feature=youtu.be>.

7. Gross, L., “Intradermal Immunization of C3H Mice against a Sarcoma That Originated in an Animal of the Same Line”, *Cancer Research* **3**, 326–33 (1943).

8. Trước đó, vào thập niên 1930 và đầu thập niên 1940, Peter Gorer, George Snell và những người khác, đã chỉ ra rằng khối u lấy từ một con chuột sẽ bị chết khi cấy vào một con chuột khác (không liên quan), nhưng điều họ nghĩ về hiện tượng này là việc thải trừ cấy ghép, chứ không phải là một phản ứng miễn dịch cụ thể chống lại ung thư.

9. Shankaran, V., et al., “IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity”, *Nature* **410**, 1107–11 (2001).

10. Coulie, P. G., Van den Eynde, B. J., van der Bruggen, P., & Boon, T., “Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy”, *Nature Reviews Cancer* **14**, 135–46 (2014).

11. Xạ trị được giới thiệu ngay sau đó, vào năm 1896, được điều trị dễ dàng hơn và mang lại kết quả phù hợp hơn. Đây có lẽ là một trong những lý do khiến độc tố Coley không được sử dụng hoặc

ngiên cứu rộng rãi như trước.

12. Engelking, C., “Germ of an idea: William Coley’s cancer-killing toxins”, *Discover Magazine*, tháng 4 năm 2016.

13. Cancer Research UK, “What is Coley’s toxins treatment for cancer?” Xem trực tuyến tại: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancers-in-general/cancer-questions/coleys-toxins-cancer-treatment>.

14. “Science Webinar: Targeting Cancer Pathways, Part 5: Understanding Immune Checkpoints”, ngày 19 tháng 1 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <http://webinar.sciencemag.org/webinar/archive/part-5-targeting-cancer-pathways>.

15. Video được thực hiện để kỷ niệm và mô tả nghiên cứu đã nhận được Giải thưởng Nghiên cứu Y khoa lâm sàng Lasker DeBakey 2015, công bố ngày 7 tháng 9 năm 2015. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=W8fUAvENkCo&feature=youtu.be>.

16. “The Journal of Clinical Investigations” Conversations with Giants in Medicine: James Allison”, ngày 4 tháng 1 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=yCiObUDR7KA>.

17. Cây này được cho là của triết gia Trung Hoa Lão Tử.

18. Không có tín hiệu thứ hai này từ các protein đồng kích hoạt để biểu thị sự hiện diện của mầm bệnh, các tế bào T nhận được tín hiệu thông qua thụ thể tế bào T không phản ứng, chúng trở nên suy giảm hoặc dị ứng, do đó chúng không thể tham gia vào đáp ứng miễn dịch. Điều này giúp các tế bào T không phản ứng với các tế bào và mô khỏe mạnh. Ronald Schwartz và Marc Jenkins tại Viện Y tế Quốc gia Mỹ, cũng như nhiều người khác, đã chứng minh điều này.

19. Grady.

20. Brunet, J. F., et al., “A new member of the immunoglobulin superfamily – CTLA-4”, *Nature* **328**, 267–70 (1987).

21. Bluestone, J. A., “CTLA-4Ig is finally making it: a personal perspective”, *American Journal of Transplantation* **5**, 423–4 (2005).

22. Prasad, V., “The Folly of Big Science Awards”, *New York Times*, 3

October 2015.

23. Littman, D. R., “Releasing the Brakes on Cancer Immunotherapy”, *Cell* **162**, 1186–90 (2015).

24. Price, P., “Tested: A reboot for the immune system”, *Popular Science*, ngày 15 tháng 3 năm 2010.

25. Walunas, T. L., et al., “CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation”, *Immunity* **1**, 405–13 (1994).

26. Phỏng vấn Jeffrey Bluestone, ngày 23 tháng 11 năm 2016.

27. Laurie Glimcher & Abul Abbas.

28. Phỏng vấn Jeffrey Bluestone, ngày 23 tháng 11 năm 2016.

29. Phỏng vấn Matthew “Max” Krummel, ngày 21 tháng 9 năm 2016.

30. Phỏng vấn Matthew “Max” Krummel, ngày 28 tháng 10 năm 2016.

31. Krummel, M. F., & Allison, J. P., “CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation”, *The Journal of Experimental Medicine* **182**, 459–65 (1995).

32. Một chi tiết kỹ thuật ở đây là các nhóm của Bluestone và Allison đã cố gắng giải quyết vấn đề này bằng cách so sánh những gì đã xảy ra khi họ sử dụng các dạng kháng thể khác nhau, bao gồm các mảnh của nó, được gọi là các mảnh Fab, thay vì kích hoạt thụ thể thì bất hoạt nó.

33. Tivol, E. A., et al., “Loss of CTLA-4 leads to massive lymphoproliferation and fatal multiorgan tissue destruction, revealing a critical negative regulatory role of CTLA-4”, *Immunity* **3**, 541–7 (1995); Waterhouse, P., et al., “Lymphoproliferative disorders with early lethality in mice deficient in Ctla-4”, *Science* **270**, 985–8 (1995).

34. Krummel, M. F., Sullivan, T. J., & Allison, J. P., “Superantigen responses and co-stimulation: CD28 and CTLA-4 have opposing effects on T cell expansion in vitro and in vivo”, *International Immunology* **8**, 519–23 (1996).

35. Allison, J. P., “Checkpoints”, *Cell* **162**, 1202–5 (2015).

36. Leach, D. R., Krummel, M. F., & Allison, J. P., "Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade", *Science* **271**, 1734–6 (1996).

37. "The *Journal of Clinical Investigations*" Conversations with Giants in Medicine: James Allison", 4 January 2016. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=yCiObUDR7KA>.

38. Allison.

39. "The 2013 Novartis Prize for Clinical Immunology", *Cancer Immunology Research* **1**, 285–7 (2013).

40. Video được thực hiện để kỷ niệm và mô tả nghiên cứu đã nhận được Giải thưởng Nghiên cứu Y khoa lâm sàng Lasker DeBakey 2015, công bố ngày 7 tháng 9 năm 2015. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=W8fUAvENkCo&feature=youtu.be>.

41. "The *Journal of Clinical Investigations*" Conversations with Giants in Medicine: James Allison", ngày 4 tháng 1 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=yCiObUDR7KA>.

42. Littman.

43. Ibid.

44. Hoos, A., "Development of immuno-oncology drugs – from CTLA4 to PD1 to the next generations", *Nature Reviews Drug Discovery* **15**, 235–47 (2016).

45. Wolchok, J. D., et al., "Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria", *Clinical Cancer Research* **15**, 7412–20 (2009).

46. Hoos.

47. Littman.

48. Hoos.

49. "OncoImmune Announces Option and License Agreement with Pfizer Inc.", tuyên bố của công ty, ngày 15 tháng 9 năm 2016. Xem trực tuyến tại: http://announce.ft.com/detail?dockkey=600-201609150900BIZWIRE_USPRX BW5151-1.

50. Morse, A., “Bristol to Acquire Medarex”, *Wall Street Journal*, ngày 23 tháng 7 năm 2009.

51. Hodi, F. S., et al., “Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma”, *New England Journal of Medicine* **363**, 711–23 (2010).

52. Schadendorf, D., et al., “Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma”, *Journal of Clinical Oncology* **33**, 1889–94 (2015).

53. Sondak, V. K., Smalley, K. S., Kudchadkar, R., Gripon, S., & Kirkpatrick, P., “Ipilimumab”, *Nature Reviews Drug Discovery* **10**, 411–12 (2011).

54. Doanh số của Yervoy năm 2015 được báo cáo bởi Bristol-Myers Squibb, xem trực tuyến tại: <https://www.bms.com/ourcompany/Pages/keyfacts.aspx>.

55. Hoos.

56. Video được thực hiện để kỷ niệm và mô tả nghiên cứu đã nhận được Giải thưởng Nghiên cứu Y khoa lâm sàng Lasker DeBakey 2015, công bố ngày 7 tháng 9 năm 2015. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=W8fUAvENkCo&feature=youtu.be>.

57. Ishida, Y., Agata, Y., Shibahara, K., & Honjo, T., “Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death”, *EMBO Journal* **11**, 3887–95 (1992).

58. Nishimura, H., Nose, M., Hiai, H., Minato, N., & Honjo, T., “Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor”, *Immunity* **11**, 141–51 (1999).

59. Okazaki, T., & Honjo, T., “PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application”, *International Immunology* **19**, 813–24 (2007).

60. Hoos.

61. Robert, C., et al., “Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma”, *New England Journal of Medicine* **372**,

62. Ansell, S. M., et al., "PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma", *New England Journal of Medicine* **372**, 311-19 (2015).

63. Long, E. O., "Negative signaling by inhibitory receptors: the NK cell paradigm", *Immunological Reviews* **224**, 70-84 (2008).

64. Phỏng vấn Eric Vivier, ngày 4 tháng 10 năm 2016.

65. Meng, X., Huang, Z., Teng, F., Xing, L., & Yu, J., "Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy", *Cancer Treatment Reviews* **41**, 868-76 (2015).

66. Qureshi, O. S., et al., "Trans-endocytosis of CD80 and CD86: a molecular basis for the cell-extrinsic function of CTLA-4", *Science* **332**, 600-3 (2011).

67. Schneider, H., et al., "Reversal of the TCR stop signal by CTLA-4", *Science* **313**, 1972-5 (2006).

68. Davis, D. M., "Mechanisms and functions for the duration of intercellular contacts made by lymphocytes", *Nature Reviews Immunology* **9**, 543-55 (2009).

69. Trao đổi email với Christopher Rudd, ngày 25 tháng 10 năm 2016.

70. Schneider, H., & Rudd, C. E., "Diverse mechanisms regulate the surface expression of immunotherapeutic target ctla-4", *Frontiers in Immunology* **5**, 619 (2014).

71. Moynihan, K. D., et al., "Eradication of large established tumors in mice by combination immunotherapy that engages innate and adaptive immune responses", *Nature Medicine* (2016).

72. Sean Parker is interviewed in "NBC Dateline On Assignment: Hacking Cancer", ngày 22 tháng 5 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <http://www.nbcnews.com/feature/on-assignment/hacking-cancer-n575756>.

73. Tom Hanks phỏng vấn 1 WMN TV trong "Sean Parker and the Parker Foundation Launch the Parker Institute For Cancer Immunotherapy", ngày 14 tháng 4 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=guVIGDc4z6o>.

74. Cha, A. E., “Sean Parker, Silicon Valley’s bad boy genius, wants to kick the *!\$% out of cancer”, *Washington Post*, ngày 15 tháng 4 năm 2016.

75. Leaf, C., “Can Sean Parker hack cancer?”, *Fortune*, ngày 22 tháng 4 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <http://fortune.com/digital-health-sean-parker-cancer/>.

76. Parker, S., “Sean Parker: Philanthropy for Hackers”, *Wall Street Journal*, ngày 26 tháng 6 năm 2015.

77. Phỏng vấn Lewis Lanier, ngày 8 tháng 11 năm 2016.

78. Phỏng vấn Jeffrey Bluestone, ngày 23 tháng 11 năm 2016.

79. Phỏng vấn Lewis Lanier, ngày 8 tháng 11 năm 2016.

80. Jeff Bluestone nói điều này trong bài phát biểu tại Dreamtalk, “Using Yourself to Beat Cancer and How We Will Beat Zika”, ngày 16 tháng 10 năm 2016. Xem trực tuyến tại: <https://www.youtube.com/watch?v=eXAcSloGVGA>.

81. Rosenberg, S. A., & Restifo, N. P., “Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer”, *Science* **348**, 62–8 (2015).

82. Porter, D. L., Levine, B. L., Kalos, M., Bagg, A., & June, C. H., “Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia”, *New England Journal of Medicine* **365**, 725–33 (2011).

83. Zelig Eshar lần đầu tiên công bố việc sử dụng các tế bào T biến đổi gen chứa thụ thể giống như kháng thể vào năm 1989, và điều này sau đó được tiếp nối bởi công việc của Leroy Hood và các đồng nghiệp, công bố năm 1990. Eshar, từ Viện Weizmann ở Israel, tiếp tục phát triển Tế bào CAR T và có một kỳ nghỉ phép kéo dài một năm năm 1990 để làm việc với Steven Rosenberg tại Viện Y tế Quốc gia, Mỹ.

84. Gill, S., & June, C. H., “Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies”, *Immunological Reviews* **263**, 68–89 (2015).

85. Khuyết danh, “Penn Medicine Patient Perspective: I was sure the war was on. I was sure CLL cells were dying”, ngày 10 tháng 8 năm 2011. Xem trực tuyến tại: http://www.uphs.upenn.edu/news/News_Releases/2011/08/t-cells/perspective.html.

86. Ellebrecht, C. T., et al., “Reengineering chimeric antigen receptor T cells for targeted therapy of autoimmune disease”, *Science* **353**, 179– 84 (2016).

87. Sử dụng công cụ chỉnh sửa bộ gen mang tính cách mạng được gọi là CRISP-Cas9. Doudna, J., & Sternberg, S., *A Crack in Creation: The New Power to Control Evolution* (The Bodley Head, 2017).

88. Brynner, R., & Stephens, T., *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and its Rival as a Vital Medicine* (Basic Books, 2001).

89. Ngay sau đó, vào thập niên 1970, các loại thuốc khác tỏ ra hiệu quả hơn. Tổ chức Y tế Thế giới không khuyến cáo sử dụng thalidomide cho bệnh phong nhưng thật đáng buồn, một số em bé thalidomide vẫn được sinh ra mỗi năm do sử dụng thuốc không phù hợp. Chi tiết tại: <http://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/>.

90. Zeldis, J. B., Knight, R., Hussein, M., Chopra, R., & Muller, G., “A review of the history, properties, and use of the immunomodulatory compound lenalidomide”, *Annals of the New York Academy of Sciences* **1222**, 76–82 (2011).

91. Lagrue, K., Carisey, A., Morgan, D. J., Chopra, R., & Davis, D. M., “Lenalidomide augments actin remodeling and lowers NK-cell activation thresholds”, *Blood* **126**, 50–60 (2015).

92. Nhiều bài học có thể được rút ra từ cách thế giới phản ứng với sự bùng phát dịch bệnh Ebola năm 2013. Một số bài báo và cuốn sách thảo luận về điều này, chẳng hạn như Evans, N. G., Smith, T. C., & Majumder, M. S. (eds), *Ebola's Message* (MIT Press, 2016).”

Tủ sách y học

1. *Cuộc đời bất tử của Henrietta Lacks*, Rebecca Skloot
2. *DNA: Hành trình khám phá cấu trúc chuỗi xoắn kép*, James D. Watson
3. *Gen: Lịch sử và tương lai của nhân loại*, Siddhartha Mukherjee
4. *Gen vị kỷ*, Richard Dawkins
5. *Hệ miễn dịch: Khám phá cơ chế tự phòng chữa bệnh của cơ thể người*, Daniel M. Davis
6. *Hiểu về sự chết*, Sherwin B. Nuland
7. *Khi hơi thở hóa thành không*, Paul Kalanithi
8. *Lịch sử ung thư: Hoàng đế của bách bệnh*, Siddhartha Mukherjee
9. *Mọi chuyện trên đời đều có nguyên do?*, Kate Bowler
10. *Não bộ kể gì về bạn?*, David Eagleman
11. *Tế bào gốc: Khám phá cùng nhà khoa học*, Paul Knoepfler
12. *Y học dinh dưỡng: Những điều bác sĩ không nói với bạn*, Bác sĩ Ray D. Strand